

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1962 — N° 175

---

CONTRIBUTION à L'ÉTUDE  
de L'ENCÉPHALOPATHIE PORTO-CAVE  
EXPÉRIMENTALE chez le CHIEN



THÈSE  
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie  
de LYON

et soutenue publiquement le 31 Octobre 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MAYER ROGER

né le 2 Novembre 1935 à PRIVAS (Ardèche)



FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1962

—

N°

175

4

CONTRIBUTION à L'ÉTUDE  
de L'ENCÉPHALOPATHIE PORTO-CAVE  
EXPÉRIMENTALE chez le CHIEN



THÈSE  
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie  
de LYON

et soutenue publiquement le 31 Octobre 1962  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**MAYER ROGER**

né le 2 Novembre 1935 à PRIVAS (Ardèche)



Ce travail sur L'ENCÉPHALOPATHIE  
PORTO-CAVE EXPÉRIMENTALE chez le  
CHIEN fut possible grâce aux travaux  
de G. AIMARD, G. DEVIC, P. MAILLET,  
J. VILLAROS et M<sup>me</sup> DUFFRÈNE.

(Unité de recherches chirurgicales de l'I.N.H. Hôpital  
Edouard Herriot (Prof. P. MALLET-GUY) et laboratoire de  
médecine expérimentale de la Faculté de médecine de Lyon  
(Prof. P. F. GIRARD).



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## PERSONNEL DE LA FACULTÉ

---

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire      M. H. HERMANN : Doyen  
Membre de l'Institut      Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur  
L. REVOL, Assesseur

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURI-  
QUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

### PROFESSEURS

|                      |                                                                  |
|----------------------|------------------------------------------------------------------|
| MM. HERMANN          | Physiologie.                                                     |
| CIBERT               | Clinique urologique.                                             |
| PONTHUS              | Physique biologique.                                             |
| (détaché à Beyrouth) |                                                                  |
| DECHAUME             | Clinique neuro-psychiatrique et hygiène<br>mentale.              |
| ROCHET               | Thérapeutique chirurgicale et chirurgie<br>opératoire.           |
| CHAMBON              | Chimie organique et toxicologie.                                 |
| WERTHEIMER           | Clinique chirurgicale B.                                         |
| PAUPERT-RAVAULT      | Clinique médicale B.                                             |
| FROMENT              | Clinique et prophylaxie cardio-<br>vasculaires.                  |
| CROIZAT              | Clinique médicale C.                                             |
| ENSELME              | Chimie biologique et médicale.                                   |
| MALLET-GUY           | Clinique chirurgicale A.                                         |
| GUILLEMINET          | Clinique de chirurgie orthopédique<br>et de chirurgie infantile. |
| REVOL                | Pharmacie galénique et matière médicale.                         |
| POLOSSON             | Clinique gynécologique.                                          |
| PIGEAUD              | Clinique obstétricale.                                           |



|               |                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------|
| MM. BOURRET   | Médecine du travail.                                           |
| LEVRAT        | Clinique médicale A.                                           |
| SOHIER        | Hygiène et action sanitaire et sociale.                        |
| DUCLOS        | Clinique stomatologique.                                       |
| BERNHEIM      | Clinique médicale infantile<br>et hygiène du premier âge.      |
| JOURDAN       | Biologie médicale et pharmacodynamie                           |
| NETIEN        | Botanique et cryptogamie.                                      |
| BERTRAND      | Clinique chirurgicale C.                                       |
| BADINAND      | Chimie analytique et pharmaceutique.                           |
| DREVON        | Pharmacie chimique et pharmacologie.                           |
| ROCHE         | Médecine légale et déontologie.                                |
| COUDERT       | Parasitologie et pathologie exotique.                          |
| MOUNIER-KUHN  | Clinique d'Oto-Rhino-Laringologie et<br>d'Audio-Phonologie.    |
| PAUFIQUE      | Clinique ophtalmologique.                                      |
| THIERS        | Clinique de dermatologie, syphiligraphie<br>et allergologie.   |
| BRUN          | Clinique de pneumo-phtisiologie.                               |
| CREYSSEL      | Clinique traumatologique des membres.                          |
| DARGENT       | Cancérologie.                                                  |
| GUICHARD      | Anatomie pathologique.                                         |
| GIRARD Paul   | Pathologie générale et expérimentale.                          |
| LATARJET      | Anatomie.                                                      |
| PEYCELON      | Pathologie chirurgicale.                                       |
| GIRARD Marcel | Thérapeutique.                                                 |
| VACHON        | Pathologie médicale.                                           |
| GALY          | Physio-pathologie des voies respiratoires.                     |
| KEHL          | Histologie et embryologie.                                     |
| PAPILLON      | Radiologie.                                                    |
| JEUNE         | Clinique des maladies infectieuses.                            |
| GONIN         | Hydrologie thérapeutique, climatologie<br>et écologie sociale. |
| MONNET        | Bactériologie.                                                 |
| BANSSILLON    | Physiologie et pathologie obstétricales.                       |
| CHATONNET     | Physiologie.                                                   |
| GUINET        | Clinique des maladies endocrinologiques.                       |



## **PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL**

|                  |                                             |
|------------------|---------------------------------------------|
| MM. BERGER       | Physique nucléaire appliquée à la médecine. |
| DORCHE           | Technologie pharmaceutique.                 |
| CIER J.-François | Physiologie.                                |
| BERTOYE          | Bactériologie.                              |

## **PROFESSEURS SANS CHAIRE**

|            |                                      |
|------------|--------------------------------------|
| MM. ROMAN  | Parasitologie.                       |
| CIER André | Pharmacie chimique et pharmacologie. |
| PERROT     | Chimie organique et toxicologie.     |

## **MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS**

### **Médecine**

|                  |                                |
|------------------|--------------------------------|
| MM. FEROLDI      | Anatomie pathologique.         |
| CREYSEL Roger    | Chimie biologique et médicale. |
| DUROUX Emile     | Anatomie.                      |
| BRETTE René      | Thérapeutique.                 |
| DUMONT Louis     | Histologie.                    |
| THIVOLET Jean    | Hygiène.                       |
| GARIN Jean-Paul  | Parasitologie.                 |
| MORET Robert     | Physique.                      |
| BOUCHET Alain    | Anatomie.                      |
| TOMMASI Michel   | Anatomie pathologique.         |
| RIFFAT Georges   | Hygiène.                       |
| JOUVET Michel    | Pathologie expérimentale.      |
| FAVRE-GILLY Jean | Hématologie.                   |

### **Pharmacie**

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| MM. ODDOUX Lucien   | Botanique et cryptogamie. |
| MALLEIN René        | Chimie analytique.        |
| GRAS Jean           | Chimie biologique.        |
| PEYRIN Jean-Olivier | Physique.                 |

## **AGRÉGÉS EN EXERCICE**

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| MM. PONT Maurice | Médecine générale. |
| VIGNON Georges   | Médecine générale. |
| REVOL Louis      | Médecine générale. |
| PLAUCHU Marcel   | Médecine générale. |



|                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| MM. TRAEGER Jules         | Médecine générale.      |
| MARION Pierre             | Chirurgie générale.     |
| MICHAUD Pierre            | Chirurgie générale.     |
| JAUBERT-de-BEAUJEU Michel | Chirurgie générale.     |
| SAUTOT Jean               | Chirurgie générale.     |
| GUILLEMIN Georges         | Chirurgie générale.     |
| BURTHIAULT René           | Obstétrique.            |
| GIGNOUX Marcel            | Oto-Rhino-Laryngologie. |
| FRANÇOIS René             | Pédiatrie.              |
| FREIDEL Charles           | Stomatologie.           |
| DEVIC Michel              | Médecine générale.      |
| DESPIERRES Charles        | Médecine générale.      |
| DE MOURGUES Georges       | Chirurgie générale.     |
| FRANCILLON Jacques        | Chirurgie générale.     |
| SAUBIER Eugène            | Chirurgie générale.     |
| COLOMB Daniel             | Dermatologie.           |
| COLIN Marcel              | Médecine légale.        |
| TOLOT François            | Médecine du Travail.    |
| GUYOTAT Jean              | Neuro-Psychiatrie.      |
| SCHOTT Bernard            | Neuro-Psychiatrie.      |
| DUMONT Martial            | Obstétrique.            |
| BONAMOUR Georges          | Ophtalmologie.          |
| DURAND Louis              | Urologie.               |
| GARDE Alexandre           | Médecine générale.      |
| PERRIN André              | Médecine générale.      |
| LARBRE François           | Médecine générale.      |
| MORNEX René               | Médecine générale.      |
| NORMAND Jean              | Médecine générale.      |
| MARET Gilbert             | Chirurgie générale.     |
| DESCOTES Jacques          | Chirurgie générale.     |
| CHASSARD Jean-Louis       | Electro-radiologie.     |
| ALLEGRE Georges           | Neuro-chirurgie.        |
| HUGONNIER René            | Ophtalmologie.          |
| FAYSSE Robert             | Orthopédie.             |
| GAILLARD Jean             | Oto-Rhino-Laryngologie. |
| KALB Jean-Claude          | Pneumo-Phtisiologie.    |

#### **EXAMINATEURS DE LA THÈSE :**

MM. GIRARD Paul, Président  
MALLET-GUY  
JOUVET M.  
MAILLET P.



A MA FEMME, pour tout ce qu'elle apporte dans la maison

A MES PARENTS, en remerciement de tous les sacrifices qu'ils ont déjà  
consentis pour moi

A MA SŒUR, qu'elle trouve ici l'expression du profond sentiment d'admiration  
que j'ai pour elle

A MES GRANDS-PARENTS L. MAYER, pour l'amour et le réel soutien qu'ils  
m'ont apporté durant mes études

A la mémoire de MON GRAND PÈRE G. BOUIX et à MA GRAND MÈRE,  
avec toute mon affectueuse tendresse

A la mémoire de MES BEAUX-PARENTS

A MON ONCLE et à MA TANTE E. FABRE, à qui je dois beaucoup et qui  
m'aime comme leur fils

A MON ONCLE et à MA TANTE P. BOUIX, dont la gentillesse et l'hospitalité  
sont pour moi d'un grand réconfort

A MON ONCLE et à MA TANTE R. MAYER, que seule la distance ne me  
permet pas de voir autant que je l'aurais souhaité

A MES COUSINS et COUSINES

A MON BEAU-FRÈRE et à MA BELLE-SŒUR P. LONGUY

A MON NEVEU

A MON BEAU-FRÈRE J. VENDRAMINI



A MON AMI D'ENFANCE, M. EROME, maintes fois j'ai apprécié  
le réconfort de son amitié

A MON AMI DE FACULTÉ, G. BOUSCHON, sa bonne humeur  
et sa sensibilité furent pour moi un puissant  
stimulant

A MON AMI, R. LIS, en souvenir de notre stage interné à  
l'Hôpital et à la Maternité de Privas.

A TOUS MES CAMARADES



AU DOCTEUR DALOZ, en remerciement des soins prodigués  
à ma belle-mère

AU DOCTEUR GRAND, son grand sens clinique et ses qualités  
humaines resteront pour nous un exemple

AUX DOCTEURS A. GROBERT et P. CUCHE pour l'enseignement  
clinique et déontologique qu'ils nous  
dispensèrent



AU DOCTEUR G. AIMARD,

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous témoigna en nous confiant les résultats de ses travaux et en nous aidant dans la réalisation de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.



A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE  
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL GIRARD

Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse. Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli.

Nous lui demandons de trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.



A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ : MALLET-GUY

Nous sommes très sensibles à l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger.

Nous avons été séduit par son dynamisme et sa virtuosité chirurgicale. Qu'il veuille trouver ici l'hommage de notre plus profond respect et de notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. JOUVET

Nous avons été impressionné par l'importance et la portée de ses travaux expérimentaux.

En remerciement du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAILLET

Il a bien voulu nous confier les résultats de ses travaux. Nous avons été particulièrement sensible à la bienveillance de son accueil.

Qu'il veuille agréer le témoignage de notre respectueux attachement.



# INTRODUCTION

## L'ENCÉPHALOPATHIE PORTO-CAVE

*L'encéphalopathie porto-cave représente une forme de coma hépatique qui doit être considérée, en raison de ses caractères cliniques et pathogéniques, comme une entité très particulière. Son isolement apporte une clarté nouvelle dans la compréhension des accidents neuro-psychiques des hépatiques. Une thérapeutique rationnelle permet une importante amélioration du pronostic.*

On connaît depuis longtemps les troubles neuro-psychiques qu'entraînent les grandes défaillances hépatiques ; l'expression majeure en est le coma hépatique, accident terminal des cirrhoses et de certaines hépatites aiguës. On s'est beaucoup interrogé sur le mécanisme de ce coma ; il est évidemment la conséquence de toute une série de perturbations métaboliques graves qui trouvent leur origine dans la disparition des grandes fonctions hépatiques.

Mais il est apparu que tous les comas survenant chez les hépatiques n'avaient, ni la même symptomatologie, ni la même évolution. Certains ont une évolution progressive et irrémédiablement fatale, ils sont en rapport avec une déchéance hépatique avancée et irrémédiable ; d'autres ont une évolution plus capricieuse et peuvent se terminer par une guérison rapide ; ils s'observent chez les sujets porteurs d'une dérivation porto-cave importante. Cette distinction que permet la seule observation clinique trouve sa justification dans des processus physiopathologiques différents. Si le coma progressif terminal s'explique par la perturbation massive de tous les métabolismes hépatiques, le coma des dérivations porto-caves s'explique par une hyperammoniémie liée au passage direct dans le système cave d'une partie du sang du système porte. Le premier type d'accidents constitue vraiment le coma hépatique ; au second type est réservée la dénomination d'encéphalopathie porto-cave.

Il est bien évident que les deux types d'accidents peuvent s'entremêler ; un cirrhotique parvenu à la phase terminale peut être simultanément victime de l'insuffisance cellulaire hépatique et des conséquences métaboliques de riches anastomoses porto-caves. Il n'en reste pas moins que du point de vue clinique, pronostic et thérapeutique, les deux types d'accidents doivent être distingués.

### Etiologie :

L'encéphalopathie porto-cave s'observe au cours de toutes les cirrhoses avec hypertension portale ayant entraîné des anastomoses porto-caves. Mais elle peut survenir chez des sujets indemnes de lésions hépatiques

*présentant une dérivation porto-cave d'étiologies diverses* : citons les thromboses de la veine porte, certaines malformations congénitales et aussi les anastomoses chirurgicales ayant pour objet de corriger une hypertension portale menaçante. De toute façon et quelle que soit la cause première de la maladie, il y a une communication directe entre la circulation porte et le système cave ; le sang d'origine mésentérique passe directement dans le système cave.

Si la dérivation porto-cave est la condition anatomique nécessaire, il faut donner toute leur importance aux *facteurs déclenchants* ; ceux-ci ont comme conséquence commune la libération dans l'intestin et le passage dans la circulation portale d'un excès de substances azotées. Ainsi peuvent être mises sur le même plan une alimentation hyperprotidique intempestive, l'administration de substances telles que la méthionine ou encore la survenue d'une hémorragie digestive et la digestion intestinale du sang qui en est la suite. Le rôle capital de ces facteurs est prouvé indiscutablement par l'observation clinique et par les constatations expérimentales très précises qu'on a pu faire chez l'animal. La présence d'une quantité importante de substances azotées dans l'intestin d'un sujet porteur d'une dérivation porto-cave constitue un risque majeur d'accidents du type de l'encéphalopathie porto-cave.

### **Symptomatologie :**

Les *troubles de la conscience* constituent les signes les plus importants de l'encéphalopathie porto-cave (E.P.C.). Ils sont d'abord représentés par un fléchissement de la vigilance, accompagné de modifications de l'humeur (indifférence, puérilité, jovialité). A un degré de plus, la confusion s'installe, accompagnée ou non d'hallucinations surtout visuelles. Enfin c'est le coma. Celui-ci est généralement calme, il est plus ou moins profond mais sujet à des variations importantes dans son intensité.

Les troubles de la conscience s'accompagnent de mouvements anormaux assez caractéristiques auxquels on donne généralement la dénomination de *flapping tremor*. Il ne s'agit pas de tremblements, mais de mouvements de flexion et d'extension des doigts, irréguliers, variables et asynchrones ; ces mouvements d'assez grande amplitude sont particulièrement nets dans le maintien d'attitude ; ils intéressent surtout les muscles supérieurs mais ils peuvent déborder sur la face, sur les membres inférieurs. Au niveau de la face, on note en outre des grimaces, un mâchonnement.

L'examen montre l'existence d'une *hypertonie importante de type extrapyramidal* ; elle prend parfois un type pseudo-tétanique ou pseudo-méningé. Les troubles du tonus, les mouvements anormaux, expliquent en partie les troubles de la motricité et de l'élocution qu'on constate lorsque le coma n'est pas profond.

Ces trois signes constituent l'essentiel du tableau clinique ; il faut y ajouter l'exagération des réflexes tendineux et la présence habituelle d'un signe de Babinski. Lorsqu'on peut faire un électroencéphalogramme

on recueille un tracé très anormal caractérisé par un ralentissement général et des bouffées paroxystiques bilatérales et synchrones.

Il faut insister sur la très grande variabilité du tableau clinique, sur la rapidité d'installation et de régression des troubles. La guérison est fréquente ; elle ne laisse aucune séquelle, ni psychiatrique, ni neurologique. Certaines mesures doivent permettre de prévenir le retour d'accidents similaires. Cette particularité évolutive distingue radicalement l'encéphalopathie porto-cave du coma hépatique classique.

### **Physiopathologie :**

Quel est le mécanisme de ces accidents ? On peut le résumer en disant qu'il est lié à l'absorption par la muqueuse intestinale de substances azotées qui, par des voies de dérivation, échappent au filtre hépatique.

Il apparaît maintenant que *c'est l'excès d'ammoniac qui joue le rôle essentiel dans l'E.P.C.* Il existe en effet une hyperammoniémie au cours de cette affection. On sait que la source principale de l'ammoniac se trouve dans les bactéries ammonioformatrices de l'intestin ; l'ammoniac est le résultat de la dégradation des protéines. Il est évident qu'un apport excessif de protéines, de composés ammoniacaux, va entraîner la formation d'un excès d'ammoniac. Dans les conditions normales, l'ammoniac ainsi formé est transformé en urée par le foie. Celui-ci est capable de parer à toute hyperproduction, qu'elle soit due à une hémorragie digestive ou à un repas hyperprotéidique ; mais il n'en est pas de même pour les sujets porteurs d'une circulation collatérale puisqu'une partie du sang portal échappe à la traversée hépatique.

*L'hyperammoniémie retentit principalement sur le système nerveux central.* Cette souffrance s'explique sans doute par le blocage de l'acide glutamique ; l'acide glutamique est capable de fixer l'ammoniac pour donner de la glutamine. Cette réaction est réversible et on pense que le système acide glutamique — glutamine pure joue un rôle important dans les processus de transamination ; l'apport excessif d'ammoniac bloquerait ce système. De toute façon, il paraît bien que le métabolisme hydrocarboné — si essentiel pour la cellule nerveuse qui ne consomme que du sucre — est perturbé ; on constate en effet une élévation significative de la pyruvicémie.

Des résultats discordants ont fait discuter le rôle pathogène de l'ammoniac. Il faut bien remarquer d'abord que tous les accidents comateux des hépatiques ne reconnaissent pas pour cause l'hyperammoniémie ; ce mécanisme n'est valable dans sa pureté que dans les dérivations porto-caves. Il faut ensuite observer que ce qui compte, c'est moins l'élévation de l'ammoniémie que sa prolongation ; les accidents nerveux ne surviennent que si l'hyperammoniémie a une certaine durée. Ces deux remarques rendent compte de certaines discordances dans les constatations biologiques. La clinique, l'expérimentation animale, ne permettent plus de douter de la réalité d'un trouble du métabolisme de l'ammoniac aboutissant au coma et expliqué par une anastomose porto-cave.

## HISTORIQUE

Si l'individualisation du syndrome d'encéphalopathie porto-cave, de manière précise, est relativement récente, de nombreux travaux s'y étaient en fait consacrés bien avant la période moderne.

Du point de vue clinique l'encéphalopathie porto-cave resta longtemps dans l'ombre et ce sont les expérimentateurs qui les premiers jetèrent les bases du syndrome.

L'encéphalopathie porto-cave expérimentale a précédé de longues années la description de l'encéphalopathie porto-cave en pathologie humaine. Les travaux initiaux sont dus à HAHN, MASSEN, NENCKI et PAVLOV qui en 1887 décrivent chez le chien porteur d'une fistule d'ECK le SYNDROME D'INTOXICATION à la VIANDE.

Reprenant la technique d'anastomose porto-cave décrite par ECK, six ans plus tôt, ils observent la survenue de troubles de conscience chez l'animal, par l'alimentation carnée, allant jusqu'au coma et à la mort, alors que la fistule d'ECK est normalement bien tolérée, passée la période post-opératoire.

Suivant la voie ouverte par PAVLOV, BALO et KORPASSY reprennent en détail l'expérimentation et donnent une description clinique minutieuse du syndrome neurologique observé chez le chien : On assiste successivement à l'apparition d'une anorexie, de vomissements, d'une salivation excessive. Puis les signes neurologiques apparaissent : L'hypertonie est le premier symptôme de cette série : elle est très évidente quand on veut étendre les pattes de l'animal pour le fixer sur la table d'expérience.

L'ataxie lui fait suite, la démarche est titubante, l'animal s'appuie sur les murs de sa cage, bientôt il ne peut plus se dresser. L'animal devient ensuite amaurotique, n'offrant plus aucune réponse aux stimuli visuels. Puis survient progressivement le coma et l'animal meurt, assez souvent après un bref tableau convulsif.

BALO et KORPASSY ont mis en évidence, chez les chiens morts après intoxication à la viande, des lésions histologiques cérébrales qu'ils qualifient d'encéphalite non suppurative.

D'emblée s'ouvrit la discussion pathogénique. Tour à tour furent évoqués le rôle de l'acide carbamique (PAVLOV), de la guanidine (FUCHS), des amino-acides (SVEC), puis de l'ammoniaque que PAVLOV incrimina le premier. Cette hypothèse fut confirmée par les recherches ultérieures notamment avec RIDDEL, EISEMANN et RAPPAPORT, MONGUIO et KRAUSE.

RIDDEL en 1954 reprend l'expérimentation selon le procédé de HAHN et PAVLOV. Il recourt, chez treize chiens, à l'alimentation carnée « forcée » par sonde gastrique pour pallier à une difficulté déjà signalée par BALO et KORPASSY : l'inconstance des résultats avec une alimentation carnée simple, en raison de l'anorexie rapide que développent certains animaux qui, très rapidement refusent la viande. Il obtient ainsi, en administrant 1 kg. à 1,500 kg. à des chiens de 10 à 13 kg., des accidents neurologiques chez douze animaux. Parallèlement il relève une hyperammoniémie sanguine.

Des résultats analogues sont obtenus par l'administration d'uréase. Les accidents neurologiques se produisent quand le taux d'ammoniaque atteint ou dépasse deux ou trois fois le taux normal.

Chez un seul animal ces taux furent atteints sans que se manifestent de symptômes cliniques. Ceux-ci peuvent persister quelques heures après la chute de l'ammoniaque quand son taux régresse après arrêt de l'administration de viande. Le tableau clinique et l'évolution sont parallèles à ceux obtenus avec l'injection intraveineuse de chlorure d'ammonium chez le chien normal ou l'administration de chlorure d'ammonium chez le chien porteur d'une fistule porto-cave.

FOLIN et DENIS, chez l'animal (le chien) normal, ont tenté de mettre en évidence le lieu de production maxima d'ammoniaque aux différents étages du tube digestif. Après avoir pratiqué pendant quelques jours l'alimentation carnée forcée chez des chiens, ils prélèvent du sang au niveau des veines de l'estomac, de l'intestin grêle, du gros intestin. Les dosages d'ammoniaque mettent en évidence une concentration dans les veines coliques de cinq à vingt fois supérieure à celle de l'intestin grêle. C'est donc la zone de plus grande prolifération microbienne qui est la plus grande génératrice d'ammoniaque. Ils reprennent la même expérience chez les mêmes animaux quelques semaines plus tard après leur avoir administré de la Néomycine. Ils constatent un effondrement de l'ammoniémie au niveau des veines coliques chez tous les animaux, soulignant ainsi le rôle très important des bactéries intestinales dans la genèse de l'hyperammoniémie.

MANN et BOLMANN ont complété les expériences des autres précédents en réalisant, chez des animaux d'expérience déjà porteurs d'une fistule d'ECK, une insuffisance hépatique expérimentale par l'intoxication au tétrachlorure de carbone. Les résultats obtenus grâce à l'alimentation carnée forcée, tant sur le plan biologique que sur le plan clinique, ne leur semblent pratiquement pas différer de ceux observés chez les animaux porteurs de la seule fistule d'ECK. Ceci met en évidence le rôle prédominant des shunts vasculaires sur l'insuffisance hépatique éventuellement associée. L'importance de ce shunt est encore soulignée par PATTON qui n'obtient qu'occasionnellement des manifestations neurologiques chez les chiens porteurs d'une dérivation porto-cave latéro-latérale, qui assure un débit beaucoup moins important qu'une termino-latérale ; avec cette dernière technique, comme

les autres auteurs, il déclenche des accidents cliniques dans la quasi-totalité des cas.

Il fallu attendre 1954 avec une observation de MAC DERMOTT pour que le lien entre ces faits expérimentaux et les constatations cliniques fut établi. Chez un homme qui avait subi une dérivation porto-cave termino-latérale pour exérèse d'un néoplasme de la tête du pancréas, fut observée, dans les suites opératoires éloignées, une série de comas transitoires qui avaient tous en commun leur déclenchement par un apport digestif de substances azotées.

Ainsi, près de soixante ans après la description de PAVLOV, étaient réalisées, chez l'homme, les conditions même de son expérimentation.

G. AIMARD et ses collaborateurs ont repris sous la direction de leur Maître, le Professeur P. GIRARD, la technique de Hahn (fistule d'ECK), suivie d'intoxication à la viande chez le chien. L'expérimentation a été réalisée au Laboratoire de l'Institut National d'Hygiène du Professeur Mallet-Guy. Les fistules d'ECK ont été pratiquées par M. le Professeur agrégé MAILLET et par le Dr G. DEVIC.

Déjà dans sa thèse G. AIMARD exposait des résultats portant sur trois chiens. Ces résultats se réduisant à huit séries de dosages ne permettaient pas, en raison de leur nombre restreint, d'aboutir à des conclusions valables. Néanmoins ils permirent à l'auteur de faire quelques remarques.

Depuis G. AIMARD et MAILLET continuèrent l'étude de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale chez le chien

Ils ont eu l'amabilité de nous communiquer les résultats de leur expérimentation. Nous allons essayer d'exposer de la façon la plus claire possible leurs travaux.

# ENCEPHALOPATHIE PORTO-CAVE EXPERIMENTALE CHEZ LE CHIEN

## I. - TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE.

L'expérimentation comporte deux temps essentiels :

- un temps chirurgical, création chez le chien d'une anastomose veineuse porto-cave.
- en un second temps, est réalisé un apport protéique digestif plus ou moins massif, qui entraîne chez l'animal des perturbations neurologiques d'intensité variable. Le but de ce travail était surtout de tenter de mettre en évidence un rapport éventuel entre l'intensité des troubles cliniques déclenchés et l'importance quantitative de l'apport protéique.

L'ANASTOMOSE PORTO-CAVE a posé un certain nombre de problèmes techniques d'importance variable. Les animaux choisis pour l'intervention étant de préférence d'un poids légèrement supérieur à la moyenne entre 10-11 kg. à 16-17 kg.

Deux techniques ont été successivement utilisées.

Initialement, les auteurs eurent recours à l'anastomose termino-latérale : mais ce type d'intervention donna bien des déboires.

(Elle oblige, en effet, à une ligature initiale de la veine porte entraînant une cyanose importante des anses intestinales très mal supportée par l'animal. Même en ayant recours au clampage préalable des artères mésentériques, qui augmente la durée de la tolérance de l'obstruction portale, la mortalité opératoire reste très importante).

C'est la raison qui a amené les auteurs à opter dans un second temps pour une anastomose latérale avec ligature secondaire de la veine porte. Un point important est à respecter si l'on veut obtenir une dérivation totale du sang portal dans le territoire cave : la ligature de la veine porte doit être faite au-dessus de l'embouchure de la veine coronaire stomachique. En outre, les ligatures faites haut dans le hile ont amené dans un cas à faire porter celle-ci sur la seule branche gauche de la veine porte. Là encore, le courant portal n'est que partiellement dévié dans la veine cave.

Signalons en outre quelques points de détail :

L'incision sous-costale droite donne un jour meilleur, mais surtout, elle a l'avantage, par rapport à la médiane, de faire porter l'anastomose sur la face droite de la veine porte et non sur sa face antérieure. Il en résulte une moindre torsion au niveau de la suture veineuse : celle-ci risque d'entraîner une sténose au niveau de l'anastomose.

Le temps de la suture est, en effet, assez délicat. Cette difficulté tient surtout à la ténuité de la paroi portale, beaucoup plus friable que celle de l'homme, alors que la tunique de la veine cave constitue un matériel plus résistant.

Le clampage latéral de la veine porte a été pratiqué au clamp de Satinsky, mais il a été utilisé un clamp spécial pour le chien. On doit surveiller que ce clampage ne soit pas source de cyanose intestinale et il faut savoir, à ce stade perdre quelques instants pour trouver, par tâtonnements, consistant en légers déplacements de quelques millimètres, la position la meilleure du clamp. Cette précaution, apparemment minime, peut améliorer considérablement les résultats opératoires.

Enfin, l'anastomose doit être aussi longue que possible : deux centimètres et demi environ.

Outre les risques immédiats, l'anastomose porto-cave comporte une mortalité secondaire chez le chien relativement importante. La surveillance post-opératoire ne peut être évidemment celle qui est exercée chez l'homme et les problèmes de réanimation et de réalimentation se heurtent évidemment à des impératifs matériels difficilement applicables. Ces conditions expliquent selon toute vraisemblance un certain nombre de morts secondaires au cours de l'évolution post-opératoire pendant laquelle l'élément dominant est le développement massif et rapide d'un état de dénutrition extrêmement sévère.

Les auteurs ne se sont guère intéressés dans le groupe d'expériences qui va suivre au devenir de l'anastomose. En effet le seul élément important, sous l'angle théorique, est la dérivation totale du courant portal. Que celle-ci se fasse par le jeu de l'anastomose ou celui d'une circulation collatérale secondairement développée ne saurait, en principe, influencer sur les résultats de l'expérimentation.

(Néanmoins dans les trois cas vérifiés par les auteurs l'anastomose était deux fois perméable et une fois thrombosée. Mais l'angiographie post-mortem du territoire veineux mésentérique montrait le développement de larges anastomoses. Précisons que dans ces trois cas il s'agissait d'animaux ayant largement dépassés le cap des suites post-opératoires et qui avaient pu faire l'objet du deuxième temps expérimental).

En fait, ce qui compte surtout, c'est la dérivation portale totale et nous verrons, que, en deux cas, où persistait un flux de sang portal, les résultats de l'expérimentation furent totalement changés.

Le second temps expérimental vise à réaliser un APPORT PROTEIQUE IMPORTANT PAR VOIE DIGESTIVE. Celui-ci permet à l'ammoniogénèse intestinale de s'exercer. La suppression du barrage hépatique, jouant par le cycle de Krebs, livre directement dans la circulation générale des produits toxiques pour le système nerveux central. Il s'en suit des perturbations neurologiques dont l'étude est le but de ce travail. Initialement les auteurs ont eu recours à l'alimen-

*tation carnée*, telle que l'avait pratiquée Pavlov et ses collaborateurs, initiateurs de la méthode. Les résultats obtenus furent d'interprétation difficile. Si dans certains cas, on assiste au développement successif des symptômes de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale, bien plus souvent les animaux se détournent de la viande qui leur est offerte. En outre, dans les cas où le déroulement de l'expérience est favorable, il n'est pas extrêmement aisé de savoir quelle a été la quantité exactement ingérée.

C'est pourquoi, la majorité des auteurs s'adressent à *l'alimentation carnée « forcée »*. « forced feeding » des auteurs anglo-saxons. Cette technique n'a pas semblé à G. AIMARD et à ses collaborateurs la plus simple à mettre en œuvre du point de vue pratique et, en outre, elle offre l'inconvénient d'un prix de revient assez élevé, ce qui n'est pas négligeable en matière expérimentale. Aussi ils optèrent pour l'administration de sang par sonde gastrique. Outre ces avantages pratiques et économiques, cette technique a l'avantage de se rapprocher d'assez près des conditions étiologiques de l'encéphalopathie porto-cave humaine qui trouve le plus souvent à son origine une hémorragie intestinale.

Initialement ils eurent recours au sang prélevé chez les animaux de laboratoire sacrifiés. Les quantités de sang dont ils disposaient, étaient de ce fait, relativement peu importantes. En outre l'adjonction d'anticoagulants augmentait le volume injecté par rapport à la quantité de protéines administrées. Actuellement ils utilisent le sang de porc défibriné.

Outre les tâtonnements dans le choix du produit utilisé, ils se heurtèrent à quelques difficultés dans la technique d'administration.

L'intubation gastrique ne saurait se faire chez les chiens sans le recours à une anesthésie et les injections répétées ont évidemment pour corollaire des anesthésies répétées. Or si l'on sait que les animaux porteurs d'une dérivation porto-cave sont beaucoup plus sensibles que les chiens normaux aux anesthésiques, on comprend qu'au début un certain nombre d'accidents anesthésiques mettèrent un terme prématuré à l'expérimentation.

Un autre type d'accident peut survenir après l'injection intragastrique de sang : l'inondation pulmonaire par vomissements, responsable de la mort de certains animaux, inutilisables de ce fait dans l'interprétation des résultats. Ces vomissements ne surviennent pas toujours pour les quantités les plus importantes de sang injecté. Elles semblent en rapport avec une anesthésie insuffisante (mais on est pris entre le risque de vomissements et le risque anesthésique ci-dessus signalé). Une précaution de détail semble capable de les éviter : elle consiste à alterner les injections de sang avec celles de petites quantités d'air.

Outre le risque d'accident mortel, la survenue de vomissements rend difficilement appréciable les quantités de sang exactement administrées.

G. AIMARD et MAILLET P. ont tenté de pallier à cet inconvénient en pratiquant une injection directe intra-duodénale par duodéotomie après laparotomie. Cette technique a deux inconvénients majeurs : elle rend difficile les injections itératives chez un même animal. En outre elle semble déclencher un hyperpéristaltisme, responsable, selon toute vraisemblance, d'une élimination rapide par voie rectale, du sang injecté.

Signalons, pour terminer, l'essai tenté chez un animal de remplacer le sang par une solution de gélatine. En fait, la gélification rapide du produit rend l'injection pratiquement impossible.

L'ensemble des difficultés auxquelles se sont heurtés les auteurs explique le rendement relativement faible de cette expérimentation. En effet, le nombre de chiens ayant fait l'objet d'une expérimentation est relativement faible par rapport à celui des animaux ayant subi le temps chirurgical de l'anastomose porto-cave.

## II. - DONNÉES CLINIQUES.

### Résultats

Le deuxième temps expérimental a porté sur 13 chiens. Il a été entrepris dans un délai variant de dix jours à trois mois après l'intervention établissant la dérivation porto-cave.

Un des animaux a développé une encéphalopathie porto-cave par alimentation carnée « libre ».

Les douze autres chiens ont fait l'objet d'injections de sang intragastriques. 41 injections ont été pratiquées au total chez les 12 autres chiens. C'est dire que la majorité des animaux ont subi des administrations itératives. Trois d'entre eux seulement ont subi une seule injection.

Il faut distinguer deux types d'injections itératives : les injections à effets cumulatifs, quotidiennes : elles sont réalisées deux ou trois jours de suite. Les injections espacées qui attendent le retour à un état clinique normal de l'animal après les précédentes. Elles sont alors pratiquées une, ou deux semaines après l'injection précédente : si bien que l'expérimentation s'étend chez certains animaux sur plus d'un mois.

Du point de vue clinique, G. AIMARD classe les effets obtenus en quatre stades :

— Stade O : aucun trouble neurologique important ne peut être noté. Dans certains cas, on peut relever une certaine hébétude de l'animal, parfois un certain degré de désorientation du chien qui ne retrouve pas sa cage, mais l'appréciation de tels troubles est trop subjective pour être valable et exposerait à des erreurs fréquentes.

— Stade I : des troubles de la marche et de l'équilibre se manifestent au niveau du train postérieur ; la marche est irrégulière et titubante mais se fait encore de manière satisfaisante. L'animal peut rester debout, mais résiste mal aux poussées, surtout au niveau du train postérieur.

— Stade II : l'ataxie devient importante empêchant totalement la marche et le maintien en position debout.

— Stade III : troubles de la conscience majeure avec coma. Là encore, une sémiologie rigoureuse pourrait faire distinguer plusieurs degrés, mais cette distinction est apparue inutile, l'évolution se faisant pratiquement toujours vers le Stade IV, c'est-à-dire vers la mort.

Nous donnons ci-dessous de manière schématique, le résumé des observations cliniques de ces 13 animaux.

Exp. 1 (4437) — Alimentation carnée libre. On assiste pendant cinq jours au passage par les stades cliniques successifs ci-dessus signalés avec mort de l'animal au 5<sup>me</sup> jour.

Exp. 2 (4476)

|                   |                                               |                 |
|-------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| Première semaine  | : 200 cm <sup>3</sup> de sang intra-gastrique | Aucun trouble   |
| Deuxième semaine  | : 400 cm <sup>3</sup> ▶                       | Ataxie discrète |
| Troisième semaine | : 400 cm <sup>3</sup> ▶                       | Ataxie discrète |
| Quatrième semaine | : 400 cm <sup>3</sup> ▶                       | Aucun trouble   |

Exp. 3 (4495)

|                   |                                               |               |
|-------------------|-----------------------------------------------|---------------|
| Première semaine  | : 400 cm <sup>3</sup> de sang intra-gastrique | Aucun trouble |
| Deuxième semaine  | : 400 cm <sup>3</sup> ▶                       | ▶             |
| Troisième semaine | : 400 cm <sup>3</sup> ▶                       | ▶             |
| Quatrième semaine | : 400 + 500 + 500 cm <sup>3</sup>             | ▶             |

Exp. 4 (4451)

|                  |                               |                |
|------------------|-------------------------------|----------------|
| Première semaine | : 400 + 500 cm <sup>3</sup> ▶ | Ataxie franche |
| Deuxième semaine | : 600 + 500 cm <sup>3</sup> ▶ | ▶              |

Exp. 5 (4721)

|                     |                   |
|---------------------|-------------------|
| 500 cm <sup>3</sup> | Mort accidentelle |
|---------------------|-------------------|

Exp. 6 (4778)

|                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| 300 + 400 + 500 cm <sup>3</sup> | Ataxie, coma et mort |
|---------------------------------|----------------------|

Exp. 7 (4830)

|                  |                                   |                      |
|------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Première semaine | : 400 + 450 + 450 cm <sup>3</sup> | Ataxie franche       |
|                  | 600 + 700 + 650 cm <sup>3</sup>   | Ataxie, coma et mort |

Exp. 8 (4860) Cette expérience concernait une étude thérapeutique qui s'est avérée inutilisable par la suite.

Exp. 9 (4888) 400 cm<sup>3</sup> Mort anesthésique

Exp. 10 (4956) 1.000 cm<sup>3</sup> par duodénotomie Mort accidentelle

Exp. 11 (4997) 700 + 700 cm<sup>3</sup> Aucun trouble

Exp. 12 (4986) 800 + 800 cm<sup>3</sup> Ataxie, coma et mort

Exp. 13 (4896)

|                   |                                             |                      |
|-------------------|---------------------------------------------|----------------------|
| Première semaine  | : 1.200 cm <sup>3</sup>                     | Ataxie franche       |
| Deuxième semaine  | : 600 cm <sup>3</sup> + 600 cm <sup>3</sup> | Ataxie franche       |
| Troisième semaine | : 1.000 + 500 cm <sup>3</sup>               | Ataxie, coma et mort |

L'analyse de ces treize expériences doit faire distinguer quatre groupes de faits, soit en fonction de la technique employée, soit de la modalité de réponse aux résultats.

1<sup>o</sup>) L'expérience I doit être considérée à part, puisqu'elle est la seule dans laquelle l'apport protéique a été représenté par de la viande, dont l'animal a absorbé entre 750 grammes et 1 kilo.

Le déroulement successif des différents stades du tableau clinique s'est déroulé de manière très régulière.

2<sup>o</sup>) Les expériences 5, 9 et 10 sont inutilisables en raison des conditions de la mort, en rapport avec la technique de l'expérimentation et non du déroulement d'une encéphalopathie porto-cave.

3<sup>o</sup>) Pour les autres expériences, la technique utilisée a toujours été la même et l'expérimentation s'est déroulée sans incident.

Nous envisagerons successivement les données des expériences 2, 4, 6, 7, 12 et 13, qui fournissent un ensemble de résultats concordants. Ensuite, seront discutées les raisons de l'absence d'accident clinique dans les expériences 3 et 11.

Les animaux des expériences 2, 4, 6, 7, 12 et 13, ont subi en tout 26 injections intra-gastriques, en 13 séries hebdomadaires — une « série hebdomadaire » pouvant ne comporter qu'une seule injection. Si l'on considère la quantité totale injectée par série hebdomadaire, les résultats cliniques, chiffrés de 0 à 3, apparaissent comme les suivants :

TABLEAU I

|                    |           |   |
|--------------------|-----------|---|
| Exp. 2 - 200 cm3   | . . . . . | 0 |
| 400 cm3            | . . . . . | 1 |
| 400 cm3            | . . . . . | 1 |
| 400 cm3            | . . . . . | 0 |
| Exp. 4 - 900 cm3   | . . . . . | 2 |
| 1100 cm3           | . . . . . | 2 |
| Exp. 6 - 1200 cm3  | . . . . . | 3 |
| Exp. 7 - 1300 cm3  | . . . . . | 2 |
| 1950 cm3           | . . . . . | 3 |
| Exp. 12 - 1600 cm3 | . . . . . | 3 |
| Exp. 13 - 1200 cm3 | . . . . . | 2 |
| 1200 cm3           | . . . . . | 2 |
| 1500 cm3           | . . . . . | 3 |

Cet ensemble met en évidence des résultats cliniques assez proportionnels à la quantité de sang injectée chez des animaux porteurs d'une dérivation porto-cave totale. Il convient de signaler que dans ce tableau semble exister un hiatus entre 400 et 900 cm<sup>3</sup> : il s'agit des quantités globales pour une série d'injections. Au cours d'une même série, l'injection du premier jour nous a montré, avec des injections de quantité intermédiaire de 600 à 800 cm<sup>3</sup>, que ce n'est qu'à partir de 800 cm<sup>3</sup> que l'on observait une ataxie franche, stade 2. Enfin, il faut remarquer que, pour une même quantité, le résultat clinique final est en général le même que la quantité totale soit injectée en une seule fois ou deux jours de suite, — en particulier ainsi dans l'expérience 13.

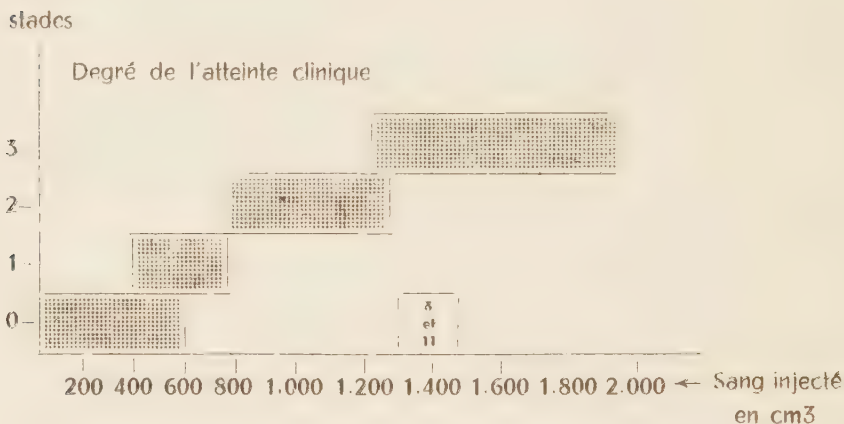


Fig. 1

En gros, on peut distinguer, en fonction des quantités de sang injectées, plusieurs « zones » dans l'intensité des troubles cliniques observés (fig. 1).

- de 0 à 600 cm<sup>3</sup> : stade 0
- de 400 à 800 cm<sup>3</sup> : stade 1
- de 800 à 1.200 cm<sup>3</sup> : stade 2
- à partir de 1.200 cm<sup>3</sup> : stade 3.

Dans l'ensemble, il y a donc une assez nette proportionnalité entre l'importance de l'apport protéique et les manifestations cliniques. Le chevauchement des différentes « zones » à leurs limites extrêmes n'est pas étonnant si l'on tient compte des variations éventuelles de poids d'un animal à l'autre et d'autre part de l'intervention de petits vomissements venant légèrement modifier les quantités injectées.

Les expériences 3 et 11 par contre, semblent être des exceptions à cette règle. Il nous a paru intéressant d'envisager à part les problèmes qu'elles posent, car l'explication certaine que nous pouvons fournir à leur comportement anormal — qui est l'évidence si l'on regarde le schéma

ci-dessus dans lequel leur place se situe très en dehors des normes habituelles — réalise en quelque sorte une contre-expérience très intéressante.

En effet, chez deux animaux, la vérification anatomique montra que le courant portal n'était pas totalement dévié.

Dans l'expérience 3, la veine coronaire stomachique assurait encore une circulation portale, car la ligature portale avait porté en amont de son abouchement dans le tronc principal. Dans l'expérience 11 la ligature avait été pratiquée très haut dans le hile et intéressait, de ce fait, la seule branche portale gauche.

L'importance des accidents cliniques engendrés chez des animaux porteurs d'une anastomose porto-cave est donc proportionnelle à la quantité de protéine injectée à la condition que la dérivation du sang portal soit totale.

Ces résultats et les conclusions sont en accord avec celles des expérimentateurs qui se sont intéressés avant G. AIMARD, P. MAILLET et collaborateurs au problème de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale. Plus que la réalité de la survenue de ces accidents bien démontrée par les travaux nombreux concernant cette question (Hahn et Pavlov, Balo et Korpassy, Folin et Denis, Mann et Bolmann, etc...) G. AIMARD s'est attaché à étudier dans le détail les rapports des accidents cliniques avec l'importance de l'apport protéique réalisé, et nous pouvons conclure avec lui :

\* L'intensité des troubles neurologiques observés après gavage au sang chez l'animal porteur d'une dérivation porto-cave est assez rigoureusement proportionnelle à la quantité de sang injectée dans l'estomac quand la dérivation porto-cave est complète. S'il se fait un retour, même très partiel, de sang portal au foie, la surcharge protéique digestive par le sang ne réalise plus que des troubles neurologiques minimes, ou n'en entraîne aucun, pour des doses égales ou supérieures à celle capable de provoquer la mort chez un chien porteur d'une dérivation porto-cave totale. A tel point que l'on peut, de manière certaine, tirer conséquence de ce fait pour préciser l'état de l'anastomose porto-cave : chaque fois que nous l'avons fait, la vérification anatomique nous a pratiquement toujours permis de vérifier le bien fondé de cette notion — en dépit parfois d'un compte rendu opératoire affirmant l'exclusion portale totale (ligature du tronc portal n'ayant porté que sur une seule branche).

Cette notion est importante à souligner et à retenir pour l'interprétation des résultats expérimentaux exposés maintenant.

### III. - DONNÉES BIOLOGIQUES : AMMONIÉMIE et TROUBLES NEUROLOGIQUES

L'expérimentation rapportée maintenant porte sur dix-sept chiens chez lesquels a été réalisé une encéphalopathie porto-cave expérimentale. Des examens biologiques ont été pratiqués à l'occasion de chaque séance de gavage chez l'animal

Une prise de sang est réalisée avant le gavage et dans les jours qui suivent, le plus souvent 24 heures et 24 heures après. Chaque fois que cela est possible, on prélève un échantillon de sang veineux et un échantillon de sang artériel. On verra à la lecture des résultats qu'il n'en a pas toujours été ainsi ; deux raisons expliquent cette carence : au début de leur travail expérimental, les auteurs ne s'étaient pas attachés à obtenir ce double échantillon ; en outre il est difficile dans certains cas d'obtenir un succès aux deux tentatives successives de ponction artérielle sans menacer l'état des parois artérielles ou veineuses et compromettre les ponctions ultérieures. Le dosage de l'ammoniémie est pratiqué immédiatement après ponction.

La technique de dosage utilisée est la technique de Seligson. On sait que le taux normal obtenu avec cette technique est supérieur à celui donné par la technique de Conway. Il se situe, pour sa limite supérieure, au niveau de 1 gamma par centimètre cube de sang. Tous les résultats de dosages d'ammoniaque mentionnés dans ce travail sont indiqués de la même façon en gamma d' $\text{N-NH}_3$  par centimètre cube.

TABLEAU II

| Exp. | N-NH <sub>3</sub><br>artériel                                                     | N-NH <sub>3</sub><br>veineux                                                            | Gradient<br>artério-veineux                                                               | Cliniquement                                                            |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 5389 | 2<br>1.4<br>2.2<br>3<br>2.6<br>6.8<br>—                                           | 1.6<br>1.4<br>1.9<br>—<br>2<br>4<br>7.8                                                 | 0.4<br>0<br>0.3<br>—<br>0.6<br>2.8<br>—                                                   | 0<br>—<br>—<br>—<br>—<br>2<br>2. 3. 4                                   |
| 5303 | 1                                                                                 | 1                                                                                       | 0                                                                                         | 0                                                                       |
| 5369 | 1.5<br>3<br>—<br>8                                                                | 1.5<br>2<br>2<br>6                                                                      | 0<br>1<br>—<br>2                                                                          | 0<br>1<br>0<br>2. 3. 4                                                  |
| 5366 | 3<br>3<br>—                                                                       | 2.6<br>2.9<br>4                                                                         | 0.4<br>0.1<br>—                                                                           | 1<br>1<br>2                                                             |
| 5359 | 1.5<br>—<br>2.6<br>3<br>2<br>3                                                    | 1<br>0.7<br>2.6<br>3<br>1.9<br>3                                                        | 0.5<br>—<br>0<br>0<br>0.1<br>0                                                            | 0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>1. 2. 3. 4                                     |
| 5162 | —<br>3<br>—<br>4<br>2<br>2.2<br>3<br>4<br>2<br>2.7<br>3<br>2.2<br>—<br>5.2<br>4.8 | 1.2<br>2.4<br>1.7<br>4<br>2<br>2<br>2.4<br>3.8<br>1.7<br>2.3<br>2<br>2<br>4.2<br>5<br>4 | —<br>0.6<br>—<br>0<br>0<br>0.2<br>0.6<br>0.2<br>0.3<br>0.4<br>1<br>0.2<br>—<br>0.2<br>0.8 | 0<br>1<br>0<br>1<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0 |
| 5084 | 1.2<br>2<br>2.1<br>2<br>2                                                         | 1.2<br>2<br>2<br>2<br>1.9                                                               | 0<br>0<br>0<br>0<br>0.1                                                                   | 0<br>0<br>0<br>0<br>0                                                   |
| 5080 | 2.2<br>3<br>2<br>3<br>3.8<br>2.8<br>2.8                                           | 2.2<br>2.8<br>2<br>3<br>3<br>2.8<br>2.8                                                 | 0<br>0.2<br>0<br>0<br>0.8<br>0<br>0                                                       | 0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0                                         |

TABLEAU II (suite)

|      |     |     |     |       |
|------|-----|-----|-----|-------|
| 5066 | —   | 1.8 | —   | 0     |
|      | 4   | 3.2 | 0.8 | 0     |
|      | 3.4 | 1.7 | 1.7 | 0     |
|      | 4.2 | 4   | 0.2 | 0     |
|      | 4.6 | 4.6 | 0   | 1     |
| 4997 | 1   | 1   | 0   | 0     |
|      | 1.6 | 1.6 | 0   | 0     |
|      | 1.6 | 1.6 | 0   | 0     |
| 4896 | 1.4 | —   | —   | 0     |
|      | 2.8 | 2.4 | 0.4 | 1     |
|      | 3   | —   | —   | 0     |
|      | 3.8 | 3.2 | 0.6 | 1     |
|      | 4.6 | 3.4 | 1.2 | 2     |
|      | 3.4 | 3.2 | 0.2 | 0     |
|      | 3.2 | 2.2 | 1   | 0     |
|      | —   | 3   | —   | 1     |
|      | 6.4 | 5   | 1.4 | 3.4   |
| 4888 | 1.1 | 1.1 | 0   | 0     |
| 4860 | —   | 3   | —   | 0     |
|      | 2   | —   | —   | 0     |
|      | 5   | —   | —   | 2     |
|      | (?) | —   | —   | —     |
|      | 2.5 | —   | —   | 0     |
|      | 3.5 | —   | —   | 1     |
|      | 3   | 3   | 0   | 0     |
|      | 2   | —   | —   | 0     |
|      | 3.5 | —   | —   | 0     |
|      | 3.9 | —   | 0   | 0     |
|      | 3.4 | —   | —   | 0     |
|      | 2.3 | —   | —   | 0     |
|      | 2   | —   | —   | 0     |
|      | 2.5 | —   | —   | 0     |
| 4830 | 1   | —   | —   | 0     |
|      | 2.4 | —   | —   | 0     |
|      | 3   | —   | —   | 0     |
|      | 3   | —   | —   | 0     |
|      | 3   | —   | —   | 1     |
|      | 3.2 | 3   | —   | 1     |
| 4551 | 5.6 | —   | —   | 1     |
|      | 1.8 | —   | —   | 3.4   |
|      | 1.8 | —   | —   | 0     |
|      | 3.2 | —   | —   | 0     |
| 4447 | 0.2 | —   | —   | 1     |
|      | 0.3 | —   | —   | 0     |
| 5007 | 1   | —   | —   | 0     |
|      | 2.8 | 1   | 1.8 | 0     |
|      | 3   | 2   | 1   | 0     |
|      | 3.2 | 2.4 | 0.8 | 0     |
|      | 4   | —   | 1   | —     |
|      | 4.6 | —   | 1   | —     |
|      | 4   | —   | 2   | —     |
|      | 1.1 | 1   | 0.1 | 0     |
|      | 2.2 | 2   | 0.2 | 0     |
|      | —   | 3   | —   | 1     |
|      | 8   | 2.2 | —   | 0     |
|      |     | 6   | 2   | 2,3,4 |

Cent trois contrôles biologiques ont pu être ainsi réalisés. Soixante fois, le dosage de l'ammoniaque a pu être pratiqué en même temps sur un échantillon de sang veineux et sur un échantillon de sang artériel, permettant ainsi de préciser le gradient artério-veineux d'ammoniémie, donnée importante en cette matière comme l'ont souligné Stahl en France et Bessmann aux Etats-Unis.

Dans les autres cas un seul dosage artériel ou veineux a été pratiqué.

Pour quelques-uns des résultats indiqués (colonne du tableau II) sous-jacente à un point d'interrogation, la provenance de sang n'est pas précisée : il s'agit soit de dosage correspondant à la période initiale de leur travail pendant laquelle, comme ils l'ont déjà dit, les auteurs ne prenaient pas attention à ce point particulier, soit il s'agit d'omissions dans le compte-rendu expérimental.

TARLEAU III

|                              | Groupe 2, 3, 4 | Groupe 1 | Groupe 0 |
|------------------------------|----------------|----------|----------|
| Artériel supérieur . . . . . | 8              | 4.6      | 5.2/3.5  |
| Artériel inférieur . . . . . | 4              | 2.8      |          |
| Artériel moyen . . . . .     | 6.1            | 3.5      | 2.3      |
| Veineux supérieur . . . . .  | 7.8            | 4.6      | 5 /3.5   |
| Veineux inférieur . . . . .  | 3.4            | 2        |          |
| Veineux moyen . . . . .      | 5.2            | 3.4      | 2.18     |
| Gradient Ato-V sup . . . . . | 2.8            | 1        | 1.8      |
| Gradient inférieur . . . . . | 1.2            | 0        | 0        |
| Gradient moyen . . . . .     | 1.8            | 0.6      | 0.24     |

## A) Résultats.

Les résultats de l'expérimentation sont inscrits dans le tableau II, qui indique parallèlement les taux d'ammoniémie observés chez les animaux et l'état clinique correspondant au moment même de la ponction sanguine.

On lira successivement de gauche à droite le taux de l'ammoniémie artérielle, le taux de l'ammoniémie veineuse, le gradient artério-veineux d'ammoniémie et, dans la dernière colonne, l'état clinique évalué en fonction de la classification mentionnée au début de cet exposé. La succession dans cette colonne de deux ou trois chiffres correspond à une évolution des troubles neurologiques très rapide dans les heures suivant la prise de sang et le dosage de l'ammoniémie.

Les numéros indiqués dans la première colonne correspondent chacun à un animal et sont ceux de la classification des observations expérimentales de l'Unité de Recherches Chirurgicales de l'Institut National d'Hygiène.

## B) Commentaires.

L'analyse des résultats indiqués dans le tableau II nous a semblé permettre de dégager les notions suivantes :

1<sup>o</sup>) Aucun animal n'a présenté de troubles cliniques pour une ammoniémie normale ou inférieure à 2,8 gamma pour le sang artériel, de deux gammas d'NNH<sub>3</sub> par centimètre cube pour le sang veineux.

2<sup>o</sup>) Si l'on sépare les résultats en trois groupes en fonction de l'état clinique stade 0 - stade 1 et stade 2, 3, 4 (en raison d'une évolution très fréquente vers les stades ultimes quand l'animal atteint le stade 2) on assiste à la progression assez régulière des taux moyens d'ammonémie, que le sang soit de provenance veineuse ou artérielle. Le gradient artério-veineux moyen suit également la même progression régulière dans son intensité. On trouvera dans le tableau III les valeurs moyennes de ces différentes valeurs (ammonémie veineuse et artérielle, gradient artério-veineux) et les taux maxima et minima pour chacune de ces valeurs observées dans différents groupes.

Les valeurs inférieures ne sont évidemment pas indiquées pour le groupe clinique 0 correspondant alors aux valeurs normales. Elles augmentent très nettement dans les deux groupes suivants. Par contre les valeurs supérieures observées dans les différents groupes, si elles augmentent de 1 à 2-3-4, ne montrent pas la même progression du groupe 0 au groupe 1. Il existe une sorte de zone de chevauchement à ce niveau ; certains animaux ne présentent aucun trouble clinique pour des ammonémies très notables qui dépassent la moyenne du groupe immédiatement sus-jacent dans lequel sont notés des troubles cliniques. Ce chevauchement des taux d'ammonémie observée dans le groupe 0 avec les valeurs du groupe 1 est encore mieux représenté dans la fig. 2 qui indique en abscisse les taux d'ammonémie et en ordonnée les états cliniques correspondants : la progression est assez régulière mais on retrouve une large bande à partir de 3,5 gammas d'ammonémie qui chevauche le groupe 2.

Cette zone de chevauchement est beaucoup plus importante que dans les autres groupes : ainsi certains animaux ont présenté des taux d'ammonémie très élevés, alors que l'on n'observait aucun trouble neurologique. Les valeurs maxima dans ce groupe sans trouble neurologique atteignent 5,2 gammas pour le sang artériel et 5 gammas pour le sang veineux.

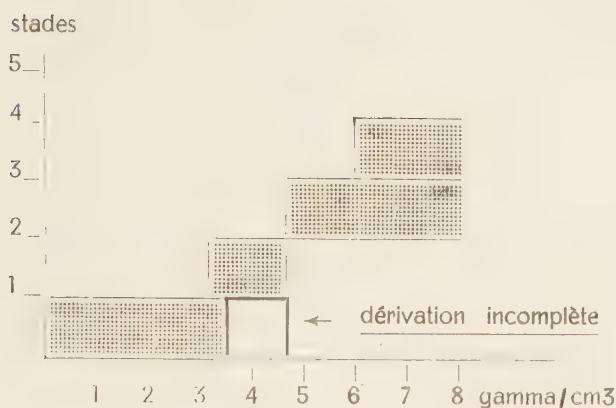


Fig. 2

Il nous a semblé intéressant d'étudier de plus près l'observation expérimentale des animaux ayant résisté à une ammoniémie assez notablement élevée pour tenter de trouver une explication à ce comportement clinique différent des autres devant la perturbation biologique, explication en l'absence de laquelle on devrait renoncer à considérer comme purement hyper-ammoniémique l'encéphalopathie porto-cave expérimentale.

Nous indiquons ci-dessous le détail des dissociations entre un état clinique normale et une ammoniémie supérieure à 3,5 gamma.

|               | Sang Artériel | Sang Veineux | Gradient |
|---------------|---------------|--------------|----------|
| Chien N° 5162 | 4             | 3.8          | 0.2      |
|               | 5.2           | 5            | 0.2      |
|               | 4.8           | 4            | 0.8      |
| 5080          | 3.8           | 3            | 0.8      |
|               | 4             | 3.2          | 0.8      |
| 4860          |               | 3.9          |          |

On peut d'emblée faire deux remarques à propos de ces dissociations entre l'état clinique et le taux élevé d'ammoniémie :

— elles n'intéressent que trois animaux sur les 17 chez lesquels l'expérimentation a été réalisée avec contrôles biologiques ;

— elles n'interviennent que pour 6 observations sur 77 du groupe  
o sans trouble clinique.

La lecture détaillée des observations de ces trois animaux montre que aucun d'entre eux n'a réagi cliniquement à l'administration massive de sang intra-intestinal. Ils correspondent à un syndrome de dérivation porto-cave incomplète comme G. AIMARD l'a montré dans son premier travail et confirmé dans une communication au colloque de chirurgie expérimentale de Nancy.

Si l'on exclut ces 3 animaux, les troubles neurologiques présentés au cours de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale sont donc assez rigoureusement proportionnels au taux de l'ammoniémie sanguine, lorsque la dérivation portale est complète. Mais lorsque, par un mécanisme anatomique varié (ligature incomplète du tronc porte, retour veineux par la coronaire stomachique ou développement d'une veine porte accessoire) une partie du sang portal fait retour direct au foie, il semble y avoir une augmentation de la tolérance à l'ammoniémie.

On peut penser que le mécanisme de cette tolérance est lié à la faible importance du gradient artério-veineux, donnée sur laquelle ont insisté Bessmann d'une part, Stahl et ses élèves de l'autre. En effet le gradient dans ce groupe est toujours inférieur à un gamma par centimètre cube alors qu'il dépasse très fréquemment l'unité quand existent des troubles cliniques. Cependant cette notion est insuffisante à rendre compte des faits, car certains de nos animaux ont développé des troubles cliniques avec un gradient artério-veineux d'ammoniémie nul. Nous ne pouvons donc proposer d'explication valable à ce fait.

Si avec la prudence que cela réclame, on veut tenter d'appliquer ces données expérimentales à la clinique, on peut avoir là un élément d'explication à l'impossibilité devant laquelle se trouvent les auteurs d'établir dans le domaine de la clinique humaine un parallèle entre troubles cliniques et biologiques (Benhamou et Fauvert, Sherlock). L'état de la circulation portale très variable d'un malade à l'autre est probablement un des facteurs susceptible d'expliquer la tolérance très variable d'une hyper-ammoniémie. Il est d'ailleurs probable que cet élément n'est pas le seul à intervenir et que l'état de défaillance de la cellule hépatique conditionne également cette tolérance à l'hyper-ammoniémie. Il est possible que l'on puisse tirer argument de bon pronostic de la constatation d'une ammoniémie élevée avec un minimum de troubles cliniques. Enfin, ces données expérimentales plaident évidemment pour le moindre danger des dérivations partielles par rapport aux dérivations totales.

#### **IV. - ÉVOLUTION ANATOMIQUE des Anastomoses Porto-Cave à la lumière de l'Encéphalopathie Porto-Cave Expérimentale.**

Dans le lot expérimental exposé ci-dessus on pouvait distinguer deux groupes :

Dans le premier, les troubles neurologiques induits étaient assez strictement proportionnels à la quantité de sang injectée par voie digestive.

Le deuxième groupe d'animaux (au nombre de trois exp. 4997, exp. 4447, exp. 5007) n'offrait qu'une « réponse neurologique » minime ou nulle pour les doses de sang injectées. Comme on peut le voir à la lecture des trois protocoles expérimentaux correspondants, il existait dans les trois cas une dérivation porto-cave incomplète liée à la technique chirurgicale elle-même.

Il avait paru légitime à G. AIMARD et à P. MAILLET d'affirmer que l'absence de réponse neurologique dans les conditions expérimentales exposées correspondait à une dérivation incomplète du sang portal. Il est intéressant de souligner que pour les deux dernières observations les auteurs ont pu affirmer le vice technique avant la vérification anatomique. Cette conclusion est l'élément essentiel de base qui leur a permis de comprendre les faits ci-dessous exposés et de leur apporter une explication précise.

##### **A) Résultats Expérimentaux.**

Les protocoles expérimentaux sont exposés par groupe. Chacun de ces groupes correspond à un ensemble de faits homogènes et leur déroulement successif représente assez bien le chemin que G. AIMARD a suivi pour expliquer des faits expérimentaux qui ont pu lui sembler initialement des échecs de technique expérimentale ou des défaillances dans le concept de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale.

Les deux premières observations expérimentales mettent en évidence le type de réponse neurologique observée après administration de sang intra-gastrique chez des animaux porteurs d'une dérivation porto-cave TOTALE. Elles ne sont là qu'à titre d'exemple et ne sont que des échantillons de faits expérimentaux analogues à ceux que nous avons déjà rapportés.

Exp. 4830 — Etablissement de l'anastomose porto-cave le 3.3  
Premier assaut protéique

4.4 : 400 cc. de sang

5.4 : 450 cc. de sang

6.4 : 450 cc. de sang

Réponse neurologique : Ataxie majeure sans coma.

Deuxième assaut protéique

18.4 : 600 cc. de sang

19.4 : 700 cc. de sang

20.4 : 650 cc. de sang

Réponse neurologique : Ataxie, coma et mort.

Exp. 4896 — Etablissement d'une dérivation porto-cave le 10.5

Premier assaut protéique 24.5 1200 cc. de sang

Réponse neurologique : Ataxie légère.

Deuxième assaut protéique

30.5 600 cc. de sang

31.5 600 cc. de sang

Réponse neurologique : Ataxie franche.

Troisième assaut protéique

13.6 1000 cc. de sang

14.6 500 cc. de sang

Réponse neurologique : Ataxie, coma et mort.

Un second groupe de trois observations met en évidence l'absence de réponse neurologique importante à un apport protéique massif chez des animaux porteurs d'une dérivation porto-cave chirurgicalement INCOMPLETE.

Exp. 4997 — Etablissement de l'anastomose le 26.9

Assaut le

24.10 : 700 cc. de sang

25.10 : 700 cc. de sang

Réponse neurologique : Nulle pour 1400 cc. au cours de l'assaut.

Vérification anatomique : La ligature du tronc porte n'a intéressé qu'une des deux branches dans le hile hépatique.

Exp. 4447 — Etablissement de l'anastomose le 19.2

Assaut le

13.4 : 500 cc. de sang

14.4 : 500 cc de sang

15.4 : 500 cc de sang

Réponse neurologique : Nulle

Vérification anatomique. Comme le mentionne le compte rendu opératoire, la ligature du tronc portal a porté au-dessous de l'aboutissement de la veine coronaire stomacique.

Exp. 5007 — Etablissement de l'anastomose le 3.10

Assaut le

13.11 : 1000 cc de sang

14.11 : 600 cc de sang

Réponse neurologique nulle pour 1600 cc

Vérification anatomique : La ligature du tronc portal est incomplète. Elle est refaite et l'animal sera réutilisé au point de vue expérimental (cf. 4°).

En troisième lieu, observations expérimentales sans réponse neurologique chez des animaux porteurs de dérivation porto-cave chirurgicalement TOTALE.

Exp. 5066 — Anastomose établie le 10.11

Premier assaut protéique

28.11 : 900 cc de sang

29.11 : 400 cc de sang

Réponse neurologique : Ataxie minime pour une dose de 1300 cc

Deuxième assaut protéique :

13.12 : 1000 cc de sang

14.12 : 1000 cc de sang

Développement d'une ataxie minime.

Vérification anatomique : L'anastomose est correcte de même que la ligature du tronc portal qui porte au-dessus des dernières collatérales. Une veinographie au Vasurix est pratiquée. Elle ne met pas en évidence d'opacification importante du parenchyme hépatique, mais on reconnaît pourtant des veines sus-hépatiques opacifiées qui témoignent qu'une certaine quantité de sang arrive au parenchyme hépatique.

Exp. 5080 — Etablissement de l'anastomose le 17.11

Apport protéique :

23.1 : 800 cc de sang

24.1 : 600 cc de sang

Réponse neurologique : Nulle

Vérification anatomique : L'opacification au vasurix par une veine jéjunale du territoire portal ne met pas en évidence d'opacification du parenchyme hépatique, ni de retour veineux sus-hépatique comme dans le cas précédent. La vérification anatomique de l'anastomose et de l'obstruction portale est satisfaisante. La dissection est alors poussée plus à fond et elle permet de mettre en évidence derrière l'anastomose des veines se dirigeant de la région duodéno-pancréatique vers le hile hépatique. Il est à souligner que ces veines ont échappé à l'opacification radiologique du courant portal.

G. AIMARD et MAILLET ont pu mettre en évidence ces veines chez deux autres chiens n'ayant pas fait l'objet d'apport protéique pour l'un, pour l'autre mort d'un accident anesthésique au cours de l'apport protéique.

Exp. 5196 — Anastomose établie le 26.1

Vérification anatomique le 6.11. La dissection met en évidence une veine allant du duodéno-pancréas au hile hépatique dont l'injection au vasurix entraîne une hépatographie.

Exp. 4888 — Anastomose établie le 5.5

Apport protéique tenté le 17.10 : mort anesthésique.

La dissection anatomique met en évidence les mêmes veines de suppléances dont l'injection entraîne une hépatographie.

L'existence d'un retour veineux intestinal au parenchyme hépatique semblait donc à G. AIMARD et à ses collaborateurs acquise et parfaitement susceptible d'expliquer le comportement de certains animaux vis-à-vis de l'apport protéique de manière identique à ceux dont la dérivation chirurgicale n'est pas totale chirurgicalement. Le problème qui restait posé était de savoir si ces suppléances fonctionnelles existaient d'emblée ou se développaient secondairement à l'établissement de l'anastomose.

Le quatrième groupe d'observations présentées semble en faveur du développement secondaire de ces suppléances fonctionnelles.

Enfin au cours de certaines observations expérimentales on assiste à une diminution de la réponse neurologique pour un assaut de même importance dans les semaines qui suivent l'établissement de l'anastomose.

Exp. 5162 — Etablissement de l'anastomose le 12.1

Premier assaut le

27.11 : 800 cc. Développement d'une ataxie.

Dernier assaut le

27.3 : 800 cc.

28.3 : 800 cc.

29.3 : 400 cc.

Réponse neurologique : nulle pour 2000 cc.

Au cours de la vérification anatomique on trouve des veines de suppléances dont la veinographie entraîne une hépatographie.

Exp. 5007 : La première partie de cette observation expérimentale est rapportée plus haut.

Ligature portale complétée le 20.12

Premier assaut le

9.1 : 1000 cc. de sang      Ataxie importante

Nouvel assaut le

19.4 : 800 cc. de sang

20.4 : 800 cc. de sang

Réponse neurologique : Nulle.

Exp. 5066 : Nous la mentionnons ici pour mémoire. Elle a déjà été rapportée dans un précédent paragraphe. Elle met aussi en évidence la possibilité de diminution de la réponse neurologique dans les semaines qui suivent l'établissement de l'anastomose.

## **B) Commentaires.**

La réponse neurologique à un assaut protéique par voie digestive chez l'animal porteur d'une dérivation porto-cave est un bon reflet de l'état de la perfusion du parenchyme hépatique par le sang de provenance intestinale.

Après l'établissement d'une dérivation chirurgicalement INCOMPLETE la réponse neurologique n'est que très minime.

Quand la dérivation a été totale la réponse neurologique est assez proportionnelle à l'importance de l'apport protéique dans un certain nombre de cas. Mais il existe des observations expérimentales ou l'absence de réponse, surtout quand on s'éloigne de la date de l'acte chirurgical, s'explique par l'existence d'une circulation veineuse de suppléance qui, selon toute probabilité ne prend une valeur fonctionnelle qu'à la suite de l'établissement de l'obstruction portale avec dérivation vers le territoire cave.

Le développement de telles veines de suppléances est bien connu après obstruction portale progressive sans établissement de dérivation porto-cave comme l'on montré P. MAILLET-GUY et G. DEVIC.

Mais il faut souligner qu'il atteint dans ce cas un développement beaucoup plus important qui en impose la découverte dès l'ouverture de l'abdomen. C'est probablement la discrétion du développement de ces voies de suppléances après anastomose porto-cave qui a fait qu'elles étaient passées inaperçues. Il a d'ailleurs fallu à G. AIMARD pour les trouver que les faits expérimentaux antérieurs l'aient conduit à postuler l'existence d'un retour veineux au niveau du parenchyme hépatique. Il convient de souligner que le développement de ces voies de suppléances hépatopétes n'est pas obligatoire et que la dissection minutieuse permet d'en écarter l'existence chez des animaux porteurs de dérivation porto-cave depuis plusieurs semaines (par exemple Exp. 4441 : Dérivation porto-cave établie le 19.9.

Vérification anatomique le 15.11 soit deux mois après : Absence de toute circulation de suppléance hépatopéte).

Il convient de signaler un autre fait qui semble témoigner parfaitement de l'état de la circulation portale : c'est l'état de dénutrition de l'animal. Il est toujours frappant et rapide, après l'établissement d'une anastomose complète et on le voit regresser progressivement chez les animaux pour lesquels on découvre à la vérification anatomique un réseau de suppléance. Par contre l'absence de toute circulation de suppléance s'accompagne d'une persistance de la cachexie comme c'était le

cas dans l'expérimentation 4441 sus signalée. Sur ce seul fait G. AIMARD et P. MAILLET avaient prévu avant la vérification anatomique l'absence de circulation de suppléance. G. AIMARD signale qu'il n'a rencontré que très rarement l'absence de cette circulation de suppléance à long terme. L'explication semble liée au fait que la cachexie ainsi entretenue rend ces animaux très fragiles et qu'ils meurent avant d'avoir atteint un tel cap.

Un dernier problème reste posé : celui de savoir pourquoi on observe dans certains cas le développement d'une circulation de suppléance alors qu'elle ne se manifeste pas dans d'autres.

On pense sans disposer de suffisamment d'éléments pour le prouver, que cette évolution anatomique dépend de la qualité de l'anastomose : Les anastomoses largement perméables qui ne modifient pratiquement pas les conditions hémodynamiques dans le territoire portal n'entraînent que difficilement la formation et le développement de voies de suppléances, alors que certaines anastomoses peu larges ou présentant une thrombose partielle, voir totale commandent une suppléance importante. On ne propose cette dernière explication qu'à titre d'hypothèse, mais elle semble très vraisemblable.

### C) Conclusions.

Il nous a semblé intéressant, de rapporter ces faits pour plusieurs raisons :

Compléter la connaissance de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale. Il nous semble intéressant de signaler ici une communication orale de KESTENS qui avait travaillé à l'encéphalopathie porto-cave expérimentale du chien avec Mac DERMOTT. Ces auteurs avaient constaté le même phénomène d'extinction progressive des phénomènes neurologiques engendrés par l'apport protéique chez le chien porteur de dérivation porto-cave.

Eviter certaines confusions quant aux conclusions que l'on risque de tirer dans l'étude de certains agents thérapeutiques visant à réduire une hyperammoniémie. Pour sa part G. AIMARD n'a du tenir aucun compte des études thérapeutiques qu'il avait faites avant d'avoir étudié les faits sus exposés.

Montrer une fois de plus qu'en matière expérimentale des résultats homogènes sur de courtes séries ne suffisent pas à se faire une opinion définitive et qu'il est de ce fait souvent important de poursuivre l'expérimentation jusqu'à rencontrer un phénomène discordant qui réclame une explication.

## V. - DONNÉES NEUROPATHOLOGIQUES et ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUES.

BALO et KORPASSY, comme nous l'avions signalé dans l'historique de ce travail, avaient mis en évidence, chez des chiens morts après intoxication à la viande, des lésions histologiques cérébrales qu'ils qualifient d'encéphalite non suppurative. On ne trouve pas dans la littérature, de détails sur ces lésions histologiques observées.

AIMARD G., étudiant les cerveaux de cinq chiens porteurs de dérivation porto-cave et soumis à un « gavage » au sang de porc défibriné, entraînant ataxie, coma et mort des animaux, ne retrouve pas les lésions histologiques cérébrales signalées par BALO et KORPASSY.

Sur un de ces cinq chiens, l'autopsie des centres nerveux, mis en évidence, dans l'ensemble du parenchyme, la présence de foyers hémorragiques microscopiques dont la nature reste mal expliquée. En effet ce chien est mort à la quatrième semaine d'expérimentation, à la suite d'une erreur dans la posologie de l'anesthésique. Doit-on faire jouer un rôle à l'intoxication barbiturique ?

Les troubles électro-encéphalographiques, en clinique humaine, précisés par ADAMS et FOLEY, et parfaitement résumés dans la revue générale de CADILHAC, RIBSTEIN et JEAN, complètent le tableau clinique de l'encéphalopathie porto-cave humaine.

Les premières modifications, chez l'homme, contemporaines du début des troubles de la conscience, consistent en l'apparition de paroxysmes d'ondes lentes, bilatérales et synchrones, superposées aux ondes alpha normales. D'abord limitées aux régions frontales ou centrales, elles s'étendent ensuite à l'ensemble du cortex et finissent par remplacer complètement l'activité physiologique. Des rythmes bilatéraux, biphasiques ou polyphasiques (Triphasic Waves de BICKFORD) s'inscrivent aux stades plus évolués, parfois accompagnés de foyers épileptiques, généralisés ou localisés.

Les altérations électriques montrent dans l'ensemble la souffrance diffuse des hémisphères cérébraux : les anomalies bilatérales et symétriques sont synchrones des deux côtés.

Leur importance, extrêmement variable d'un moment à l'autre, est en général parallèle à celle des signes cliniques, mais avec un certain décalage. Les troubles électroencéphalographiques peuvent précéder les manifestations neuro-psychiatriques et les faire prévoir. Les corrélations avec le taux de l'hyperammoniémie sont au contraire moins évidentes : La résistance de certains malades à l'action du toxique explique la discordance.

Si, tout ce qui précède, concernant les modifications électro-encéphalographiques dans l'encéphalopathie porto-cave humaine, est, depuis quelques années déjà, connu et vérifié, il n'en est pas de même dans l'encéphalopathie porto-cave expérimentale chez le chien.

G. AIMARD et COURJON travaillèrent sur huit chiens porteurs d'anastomose porto-cave. Tous les tracés électroencéphalographiques qu'ils obtinrent furent normaux pour des taux d'ammoniaque sanguin allant de un à huit gamma par centimètre cube. Les auteurs n'ont jamais pu mettre en évidence l'existence chez le chien de « Triphasic Waves » ni d'altérations bilatérales, symétriques et synchrones. De plus les auteurs se sont heurtés à des difficultés techniques rendant certains tracés inutilisables.

## VI. - DONNÉES THÉRAPEUTIQUES.

La pathogénie de l'encéphalopathie porto-cave laisse prévoir qu'elle sera la base essentielle de la thérapeutique : la lutte contre l'hyperammoniémie. Celle-ci se fera dans un triple sens.

1<sup>o</sup>) Lutte contre les mécanismes de production de l'hyperammoniémie ; celle-ci comprend un double aspect :

Suppression des apports de corps protéiques susceptibles d'engendrer une production d'ions ammonium et élimination par la vidange intestinale des produits protéiques de fermentation.

Action sur la flore intestinale par l'intermédiaire des antibiotiques. On connaît, en effet, le rôle essentiel des bactéries intestinales sur l'ammoniogénèse.

2<sup>o</sup>) Lutte contre les effets de l'hyperammoniémie au niveau du cerveau. Les perturbations du métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone au cours de l'hyperammoniémie aboutissent à un déficit de la consommation en oxygène au niveau des cellules cérébrales. Ceci justifie la mise en œuvre, dans tout coma hyperammonémique, de perfusions de sérum glucosé hypertonique associé à l'insuline. A cet impératif s'ajoute, d'ailleurs, celui des règles habituelles de la réanimation médicale en matière de coma : assurer dans tous les cas un apport calorique suffisant.

3<sup>o</sup>) Lutte contre l'augmentation du taux d'ammoniaque libre dans le sang. Dans ce but on a proposé successivement l'acide glutamique (WALSHE), l'arginine (NAJARIAN) puis l'acide aspartique et l'acide thiocétique. L'utilisation de ces corps est, d'un point de vue théorique, justifiée en raison de la place qu'ils occupent pour le catabolisme de l'ammoniaque dans les conditions physiologiques.

Nous ne reprendrons pas les expérimentations, concernant le rôle de la Terramycine et surtout de la Néomycine sur les bactéries intestinales responsables de l'ammoniogénèse, connues depuis un certain nombre d'années ; Ni les expérimentations concernant le rôle de certains acides animés (acide glutamique, arginine, etc...). Expérimentations qui sont d'ailleurs rapportées dans la thèse de G. AIMARD.

Nous nous bornerons à rapporter seulement l'étude faite par G. AIMARD et ses collaborateurs sur une enzyme de cycle de KREBS : l'ARGINASE. Contrairement à l'arginine cette enzyme exerce comme nous allons le voir un effet de majoration net sur l'encéphalopathie porto-cave expérimentale du chien.

Le présent travail porte sur cinq chiens porteurs de dérivation porto-cave. Chez chacun d'entre eux l'apport digestif de sang a été constant et fixé à 800 cm<sup>3</sup> (quantité n'entraînant que peu ou pas de troubles cliniques) dans les conditions habituelles de l'expérience. Un apport a été réalisé chez chaque animal dans les conditions habituelles, un autre a été réalisé parallèlement à l'administration intraveineuse d'une ampoule d'arginase.

Au cours de chaque expérimentation, le dosage d'ammoniaque sanguin a été réalisé avant le gavage, le lendemain et éventuellement le surlendemain. Chaque fois que cela a été techniquement possible, un dosage artériel et un dosage veineux ont été pratiqués.

### A) Résultats.

On trouvera ci-après : le protocole expérimental pour les 5 animaux.

Rappelons que nous avons eu recours à la technique de Sélignon pour le dosage de l'ammoniémie et que les taux physiologiques sont de l'ordre du  $\gamma$  par centimètre cube.

Expérience 5007. — Anastomose latéro-latérale avec ligature de la veine porte dans un second temps, le 3 Octobre 1960.

Le 13 Novembre 1960, ammoniémie artérielle  $\gamma$ ; injection de 1000 cm<sup>3</sup> de sang par voie intragastrique. Le 14 Novembre 1960, pas d'effet clinique. Ammoniémie veineuse à 1  $\gamma$ . Injection intragastrique de 600 cm<sup>3</sup> de sang. Le 15 Novembre 1960, ammoniémie artérielle à 2,8. Etat clinique normal.

Devant l'absence de réaction clinique et d'ascension importante de l'ammoniémie malgré 1600 cm<sup>3</sup> de sang intragastrique injectés en deux jours, on pratique une vérification anatomique de l'anastomose. La dissection de l'anastomose met en évidence une ligature complète du tronc porte que confirme la radiographie après injection de produit opaque dans une veine mésentérique : celle-ci donne une belle injection du parenchyme hépatique. La ligature de la veine porte est complétée.

Le 20 Décembre 1960, ammoniémie artérielle à 3,2. Ammoniémie veineuse à 2,4. Le 9 Janvier 1961, ammoniémie artérielle à 4. Injection de 1 litre de sang. Le 10 Janvier 1961, ammoniémie artérielle à 4,6. Ataxie II. Le 11 Janvier 1961, ataxie II. Ammoniémie veineuse à 4.

Le 19 Avril 1961, ammoniémie artérielle à 1,1. Ammoniémie veineuse à 1. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang. Le 20 Avril 1961, ammoniémie à 2,2 artérielle et veineuse à 2. Etat clinique normal. Injection de 800 cm<sup>3</sup> de sang intragastrique. Le 21 Avril 1961, ammoniémie veineuse à 3. Ataxie I.

Le 25 Avril 1961, ammoniémie veineuse à 2,2. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang + une ampoule d'arginase. Le 26 Avril 1961, ataxie II. Ammoniémie artérielle à 8. Ammoniémie veineuse à 6. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang. Mort très rapide quelques heures après.

En somme, dans la dernière série expérimentale, pour la même dose injectée le premier jour (800 cm<sup>3</sup> de sang), la montée de l'ammoniémie est de 5,8  $\gamma$  dans le sang artériel et de 4  $\gamma$  dans le sang veineux. Pour 1600 cm<sup>3</sup> de sang pur, les troubles cliniques ont été minimes et régressifs. Associé à une ampoule d'arginase, le sang a entraîné la mort dans la seconde série et il est même probable que la deuxième injection n'aurait pas été nécessaire à une telle évolution, si l'on considère les taux massifs d'ammoniémie entraînés par les 800 premiers cm<sup>3</sup>.

On peut donc conclure dans cette observation à l'action très nettement « hyperammonémante » de l'arginase et à l'aggravation dans des proportions considérables de l'encéphalopathie porto-cave.

Expérience 5162. — Dérivation porto-cave totale établie le 12 Janvier 1961. Le 27 Février 1961, ammoniémie veineuse à 1,2. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang. Le 28 Novembre 1961, ammoniémie artérielle à 5. Ammoniémie veineuse à 2,4. Ataxie de type I.

Le 7 Mars 1961, ammoniémie veineuse à 1,7. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang plus une ampoule d'arginase. Le 8 Mars 1961, au point de vue clinique, ataxie I. Ammoniaque artérielle à 4. Ammoniaque veineuse à 4. Le 9 Mars, état clinique normal : ammoniaque artérielle à 2 y. Ammoniaque veineuse à 2 y par centimètre cube.

Le 27 Mars 1961, ammoniémie artérielle à 2,2. Ammoniémie veineuse à 2. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang. Le 28 Mars 1961, ammoniémie à 4,2. Etat clinique, o. L'injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang. Le 29 Mars 1961, ammoniémie artérielle à 5,2. Ammoniémie veineuse à 5. Etat clinique, o. Injection intragastrique de 400 cm<sup>3</sup> de sang. Le 30 Mars 1961, ammoniémie artérielle à 4,8. Ammoniémie veineuse à 4. Etat clinique normal.

Dans cette observation, l'addition d'arginase à la dose de 800 cm<sup>3</sup> de sang injecté n'a eu qu'une influence sur l'augmentation de l'ammoniémie.

L'augmentation obtenue avec le sang pur est de 1,2 y pour 800 cm<sup>3</sup> de sang : elle est de 2,3 (soit deux fois supérieure) avec l'association d'une ampoule d'arginase.

Il est à remarquer, en fonction de la dernière série d'expériences, que même avec une dose atteignant 2000 cm<sup>3</sup> en trois jours dans la même série, cet animal n'a pas présenté de troubles cliniques et qu'il était selon toute vraisemblance, porteur d'une dérivation porto-cave incomplète (soit par erreur technique, soit par développement d'une circulation portale de suppléance comme nous avons pu le constater anatomiquement plusieurs fois).

Expérience 5359. — Réalisation d'une dérivation porto-cave le 25 Mai 1961. Le 12 Juin 1961, ammoniémie artérielle à 1,5. Ammoniémie veineuse à 1 y par centimètre cube. Injection intraveineuse isolée d'une ampoule d'arginase. Le 13 Juin 1961, ammoniémie à 0,7. Le 14 Juin 1961, ammoniémie artérielle à 2,6. Ammoniémie veineuse à 2,6. Injection intraveineuse de 800 cm<sup>3</sup> de sang. Le 15 Juin 1961, au point de vue clinique : ataxie 1. Ammoniémie artérielle veineuse à 3. Ammoniémie artérielle à 3.

Le 25 Juin 1961, ammoniémie artérielle à 2. Ammoniémie veineuse à 1,9. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang plus une ampoule d'arginase intraveineuse.

Le 26 Juin 1961, à 9 h. (soit 19 heures et non 24 heures après l'injection comme d'habitude) ammoniémie artérielle à 3. Ammoniémie veineuse à 3  $\gamma$  par centimètre cube. Ataxie I. A 14 h., ataxie II. Coma et mort dans l'après-midi.

En somme, pour la même dose de sang injecté par voie intragastrique, transformation de l'évolution clinique par l'adjonction d'une ampoule d'arginase intraveineuse.

A des troubles neurologiques, mineurs et transitoires, se substitue une évolution suivant en quelques heures la marche habituelle des troubles pour aboutir à la mort.

L'augmentation de l'effet sur les taux d'ammoniémie a été moins saisissante en raison de l'horaire inhabituel et plus précoce des prises de sang que dans la série témoin.

Expérience 5369. — Réalisation d'une anastomose porto-cave le 5 Juin 1961. Le 14 Juin 1961, ammoniémie artérielle à 1,5. Ammoniémie veineuse à 1,5.

Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang. Le 15 Juin 1961, au point de vue clinique : ataxie I. Ammoniémie artérielle à 3  $\gamma$ . Ammoniémie veineuse à 2.

Le 19 Juin 1961, ammoniémie veineuse à 2  $\gamma$ . Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang associé à l'injection intraveineuse d'une ampoule d'arginase. Le 20 Juin 1961, ammoniémie artérielle à 8  $\gamma$ . Ammoniémie veineuse à 6  $\gamma$ . Au point de vue clinique : ataxie II, rapidement suivie à quelques heures de coma et de la mort ; l'évolution clinique ayant été inférieure à 36 heures à partir de l'injection de sang et d'arginase.

Effet aggravant très net de l'injection d'arginase sur l'évolution de l'encéphalopathie allant de pair avec une action très importante d'élévation des taux d'ammoniaque sanguins.

Expérience 5389. — Intervention établissant une dérivation porto-cave le 15 Juin 1961.

Le 16 Juin 1961, ammoniémie artérielle à 2. Ammoniémie veineuse à 1,6.

Le 20 Juin 1961, ammoniémie artérielle à 1,4. Ammoniémie veineuse à 1,4.

Le 29 Juin 1961, ammoniémie artérielle à 2,2. Ammoniémie veineuse à 1,9. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang. Le 30 Juin 1961, état clinique normal. Ammoniémie veineuse à 3.

Le 3 Juillet 1961, ammoniémie artérielle à 2,6. Ammoniémie veineuse à 2. Injection intragastrique de 800 cm<sup>3</sup> de sang associé à une ampoule d'arginase intraveineuse. Le 4 Juillet 1961, ammoniémie artérielle à 6,8. Ammoniémie veineuse à 4. Au point de vue clinique : ataxie

II. Le 5 Juillet 1961, ammoniémie à 7,8. Ataxie II. Au point de vue clinique : en quelques heures coma et mort.

Les mêmes remarques peuvent être faites que pour l'observation précédente. Aggravation de l'encéphalopathie dans des proportions considérables puisque transformation de troubles cliniques bénins et réversibles en une évolution rapidement mortelle. Evolution significative des taux d'ammoniémie qui atteignent des niveaux maxima.

## **B) Commentaires.**

La lecture des protocoles expérimentaux est absolument démonstratrice pour 4 de nos 5 animaux : elle montre l'action extrêmement importante de l'arginase sur l'hyperammoniémie de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale. L'adjonction d'une ampoule d'arginase à une dose de sang ingéré n'entraînant que de très faibles troubles cliniques chez les animaux, est à la source des troubles neurologiques graves avec coma et mort. Parallèlement se développe une hyperammoniémie majeure. Il semble utile de signaler que G. AIMARD a jamais pu obtenir chez d'autres animaux une hyperammoniémie aussi importante, même en injectant des quantités massives de sang. L'aggravation de la scène clinique semble donc bien en rapport avec la majoration par l'arginase de l'hyperammoniémie réalisée par l'apport protéique chez ces animaux porteurs d'une dérivation porto-cave. Chez le 5<sup>e</sup> animal (obs. 5162) seul l'effet biologique a été observé et dans des proportions beaucoup moins importantes. Ce comportement différent dans des conditions expérimentales analogues, s'explique très vraisemblablement par l'état de l'anastomose réalisant probablement une dérivation portale incomplète.

Le produit que nous avons étudié et qui est identifié comme étant de l'arginase, intervient dans le métabolisme de l'ammoniaque de manière très importante et, il est susceptible dans certaines conditions, d'entraîner des hyperammoniémies majeures. Nous ne disposons guère d'argument pour évoquer un mécanisme biochimique précis, mais celui du blocage du cycle de Krebs par l'apport d'arginase venant rompre un équilibre diastatique, nous paraîtrait expliquer les deux ordres de phénomènes que nous avons exposés.

L'utilisation en thérapeutique de l'arginase, si elle devait être envisagée, ne pourrait l'être que dans certaines conditions très strictes qui demandent encore à être codifiés. Ces conditions strictes devraient être particulièrement observées chez les malades porteurs d'insuffisance hépatique

L'évolution parallèle des troubles cliniques et des taux d'ammoniémie sont un argument de plus, pour voir dans l'encéphalopathie porto-cave expérimentale une encéphalopathie purement hyperammoniémique.

Nous terminerons ce chapitre sur l'arginase en citant pour mémoire une expérimentation de G. AIMARD et Mme D. DUFFRENE sur le rat. Dans ce travail, ces auteurs étudient l'influence de l'arginase sur

l'hypérammoniémie provoquée du rat, induite par des solutions d'acides aminés. L'expérimentation a porté sur 88 animaux répartis en deux groupes dont l'un reçoit une solution d'acides aminés témoins, l'autre recevant la même solution additionnée d'arginase. Les courbes d'hypérammoniémie ainsi obtenues sont très nettement différentes et l'adjonction d'arginase à la solution entraîne une élévation très importante des taux d'ammoniémie à partir de la quatrième heure. Contrairement à l'aginine, l'arginase exerce donc un effet de majoration net sur l'hypérammoniémie provoquée du rat induite par des solutions d'acides aminés. Ces résultats confirment ceux obtenus chez les chiens porteurs d'une anastomose porto-cave dans des conditions expérimentales totalement différentes.

## CONCLUSIONS

Cette contribution à l'étude de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale, repose sur une expérimentation portant sur une cinquantaine de chiens porteurs d'une dérivation porto-cave expérimentale et soumis à un apport protéique important par voie digestive.

Nous tirerons de ce travail les conclusions suivantes :

1°) L'intensité des troubles neurologiques observés après gavage au sang chez le chien porteur d'une dérivation porto-cave est assez rigoureusement proportionnelle à la quantité de sang injectée dans l'estomac quand la dérivation porto-cave est complète.

S'il se fait un retour, même très partiel, de sang portal au foie, la surcharge protéique digestive par le sang, n'occasionne plus que des troubles neurologiques minimes, ou n'en entraîne aucun, pour des doses égales ou supérieures à celle capable de provoquer la mort chez un chien porteur d'une dérivation porto-cave. A tel point que l'on peut, de manière certaine, tirer conséquence de ce fait pour préciser l'état de l'anastomose porto-cave.

2°) Dans la très grande majorité des cas, l'intensité des troubles neurologiques est proportionnelle à l'élévation de l'ammoniémie. Il n'y a jamais de troubles neurologiques sans élévation importante de l'ammoniémie.

Si on n'obtient aucun trouble neurologique pour des ammoniémies correspondant habituellement à des perturbations importantes sur le plan neurologique, on peut conclure à la présence d'une dérivation seulement partielle du sang portal, ce qui semble expliquer la tolérance inhabituelle à une élévation de l'ammoniémie.

Il est possible qu'en clinique humaine, l'état de la circulation portale explique partiellement certaines divergences entre les troubles cliniques présentés et les perturbations biologiques du métabolisme ammoniacal.

3°) L'existence d'observations expérimentales ou les auteurs notèrent, malgré une dérivation porto-cave totale chirurgicalement, une réponse neurologique minime voir absente pour des doses de sang injectées égales ou supérieures à celle capable de provoquer la mort chez d'autres animaux et ceci d'autant plus que l'on s'éloigne de la date de l'acte chirurgical, permit à ces derniers de mettre en évidence l'existence d'une circulation veineuse de suppléance responsable de l'absence de réponse.

4°) On n'a pas retrouvé de lésions histologiques cérébrales chez les animaux autopsiés.

Les tracés électroencéphalographiques ne révélèrent aucune anomalie électrique.

5°) L'étude expérimentale à visée thérapeutique, d'une enzyme du cycle de Krebs : l'arginase, nous a permis de mettre en évidence son action très nettement « hyperammoniémante » en aggravant dans des proportions considérables l'encéphalopathie porto-cave expérimentale du chien. Conclusion que l'on retrouve dans des conditions expérimentales totalement différentes : hyperammoniémie provoquée du rat, induite par des solutions d'acides-amino.

Le Président de la Thèse :

P. GIRARD.

VU, le Doyen :

*VU et permis d'imprimer,*

H. HERMANN.

*LYON, le 29 Septembre 1962.*

Le Recteur, Président du

Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

## BIBLIOGRAPHIE

ABBOT (J. A.). — Blood ammonia levels and E.E.G.'S finding and states of consciousness in patient with liver diseases. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1956, 8, 525.

AIMARD G. — Contribution à l'étude de l'encéphalopathie porto-cave. Thèse de Lyon, 1959, J. Méd. Lyon, 41 : 233 et 285, 1960.

AIMARD G., MAILLET P., DEVIC G. et VILLAROS J. *L'encéphalopathie porto-cave expérimentale du chien*. Données cliniques. Lyon Chi. 56 : 708, 1960.

AIMARD G., MAILLET P., VILLAROS J. et Mme DUFFRENE D. et FRANÇOIS B. *Ammoniémie et troubles neurologiques au cours de l'encéphalopathie porto-cave expérimentale*. Lyon Chi. 57 : 728, 1961.

AIMARD G., MAILLET P. et VILLAROS J. *Encéphalopathie porto-cave expérimentale. Problèmes techniques et bio-chimiques*. Lyon Chi. 58 : 221, 1962.

AIMARD G., MAILLET P., VILLAROS J. et Mme DUFFRENE D. *Action de l'arginase sur l'encéphalopathie porto-cave expérimentale du chien*. Presse méd. 24 : 1204, 1962.

ALAJOUANINE (Th.), CASTAIGNE (P.) et FOURNIER (R.-E.). — Biochimie des manifestations encéphaliques de l'alcoolisme. Rapport à la XXI<sup>e</sup> Réunion Neurologique Internationale, Paris, Juin 1956 ; *Revue de Neurologie*, 1956, 94, 447.

ALEXANDER (R. W.), BERMAN (E.) and BALFOUR (D. C.). Rapport de l'acide glutamique et de l'ammonium sanguin avec le coma hépatique. *Gastroenterology*, 1955, 29, 711.

ATKINSON (M.), BARNETT (D.), SHERLOCK (S.). — The clinical investigations of the portal circulation with special reference to portal veinography. *Quart. Journ. of Med.*, 1955, n° spécial, 24, 77.

BALO and KORPASSY (B.). — The encephalitis of dogs with Eck fistule fed on meat. *A.M.A. Arch. Path. Chicago*, 1932, 13, 80.

BALTZAN (M. A.), OLSZEWSKI (J.), ZERVAIS (N.). — Chronic portocephalic encephalopathy. *J. of Neuropath. and Exper. Neurol.*, 1957, 16, 410.

BENHAMOU (J.-P.), HARTMANN (L.), FAUVERT (R.). — Le coma hépatique transitoire. *Presse Médicale*, 1955, 63, 1451-1495.

BESSMANN (S. P.). — The reduction of blood ammonia levels by certain aminoacids. *J. of Clinic. Invest.*, 1956, 35, 690.

BESSMANN (S. P.) and BESSMANN (A. N.). — Ammonia poisoning of hepatic coma. Cerebral arteriovenous aminoacids levels. *Federation Proc.*, 1954, 13, 336.

BESSMANN (S. P.) and BESSMANN (A. N.). — The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver diseases with an hypothesis for the mechanism coma. *Journ. of Clinic. Investig.*, 1955, 34, 622.

BESSMANN (N. P.), PHEAR (S.) and FITZGERALD. — Effect of arginine and glutamate on the removal of ammonia from the blood in normal and cirrhotic patients. *New England Journal of Med.*, 1957, 256, 941.

BICKFORD (R. G.) and BUTT (H. R.). — Hepatic coma : E.E.G. findings. *Journ. of Clinic. Investig.*, 1955, 34, 790.

BICKFORD (R. G.) and BUTT (H. R.). — E.E.G. findings in hepatic coma. *Journ. of Electroencephal. and Clinical Neurophysiol.*, 1953, 5, 480.

BROWN (I. A.). — *Liver Brain Relationships ships*. Un vol. 198 pages, Ch. Thomas, editor, Springfield (Illinois).

BROWN (R. H.), DUDA (G. D.), KORKES (S.), HANDLER (P.) — A colorimetric method for the determination of ammonia : the ammonia content of rat tissue and human plasma. *Arch. Biochem.*, 1957, 66, 301.

CACHIN (M.). — Le traitement du coma hépatique. *Revue du Praticien*, 1955, 11, 1123.

CACHIN (M.), DURLACH (J.) et BLASS. — Les acides aminés du sérum en pathologie hépatique. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1952, 28, 3231.

CACHIN (M.), BLASS (M.) et DURLACH (J.). — L'aminocidémie des cirrhoses. *Bull. Assoc. Etudes Physiopath.*, 1936, 22, 658.

CACHIN (M.), PERGOLA (F.) et ESCARAVAGE (M.). — Sur le traitement du coma hépatique à l'acide glutamique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1954, 70, 910.

CACHIN (M.), ROUX (P.), ESCARAVAGE (M.). — Le coma hépatique. *Concours Médical*, 1954, 76, 4305.

CADILHAC (J.), RIBSTEIN (M.) et JEAN (R.) — Electroencéphalographie et troubles métaboliques. *Revue Neurologique*, 1959, 100, 278.

CARFAGNO (S. C.), DEHORATIUS (R. F.), THOMPSON (C. H.) et SCHWARTZ (H. P.). — Hepatic coma : laboratory and pathologic study. *New England Journ. of Med.*, 1953, 249, 303.

CAROLI (J.), DARNIS (F.), FAUVERT (J.), HAMBURGER (J.) et LEGER (L.). — Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital Bichat. Comas hépatiques curables. *Presse Médicale*, 1958, 79, 1775.

CHATFIELD (R. F.) et TETLOW (C.). — Effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. 1953, 264, 1201.

CLOCHE (R.). — Etude E.E.G. de quelques cas de coma hépatique. *Presse Médicale*, 1957, 65, 135.

COLONNA (D.). — *Essai de démembrement du coma hépatique*. Thèse, Paris, 1958 (ronéotypée, 145 pages).

CONTAMIN (F.). — L'encéphalopathie porto-cave. *Presse Médicale*, 1959, 67, 1607.

DAWON (A. M.), DEGROOTE (J.), ROSENTHAL (W. A.), SHERLOCK (S.). — Blood pyruvic acids and alpha cetoglutaric acid levels in liver diseases and hepatic coma. *Lancet*, 1957, 1, 392.

DAWON (A. M.), DEGROOTE (J.), ROSENTHAL (W. A.) and SHERLOCK (S.). — The effect of diamox on ammonia metabolism in liver diseases. *Clin. Sc.*, 1957, 16, 413.

DAWON (A. M.), MAC LARENS and SHERLOCK (S.). — Neomycin in treatment of hepatic coma. *Lancet*, 1957, 2, 1263.

DAWSON (A. M.) and SHERLOCK (S.). — The effect of the aminooxidase inhibitor (Marsilid) on ammonia metabolism in liver diseases. *Clinical Science*, 1958, 17, 587.

DECHAUME (J.), SCHOTT (B.) et JOUVET (M.). — Physiopathologie, signes et diagnostic des comas. *Journal de Médecine de Lyon*, 1958, 926, 651.

DEGROOTE (J.), DESCHEPPER (P.) et VANDERBROUCKE (J.). — Glutamic acid in hepatic coma. *Lancet*, 1955, 269, 722.

DELAY (J.), LEMPERIERE (T.), WIDLOCHER (D.), RONDOT (P.). — Considérations cliniques et pathogéniques sur un cas d'encéphalopathie porto-cave. *Annales Médico-psychologiques*, 1958, 116, 510.

DELAY (J.), LEMPERIERE (T.), WIDLOCHER (D.), RONDOT (P.). — Comas hépatiques transitoires chez un alcoolique chronique avec anastomose porto-cave transitoire congénitale : évolution dementielle. *Ann. Médico-psychologiques*, 1958, 116, 505.

DENT (C. E.) et WALSCEJ (M.). — Aminoacids pattern in hepatic coma. *Ciba Foundation Symposium*, 1951, p. 22.

DE RIEMER (R. H.), HINE (D. E.) and HARPER. — *An evaluation ammonia in dogs having portocaval anastomosis*. Surgical Forum, Philadelphie, 1955.

DEVIC G. — Chirurgie expérimentale de la veine porte — Thèse de Lyon 1947.

DINSIS (K. Z.) and HASTING (A. B.). — The effect of antibiotics on ures breakdown in mice. *Proc. Nat. Acad. Sciences*, 1953, 39, 571.

DU RUISSEAU (S. P.), GREENSTEIN (J. P.), WINITZ and BIRNBAUM (S. H.). — Studies on the metabolism of aminoacids. Blood ammonia and urea levels following administration intraperitoneal of ammoniacide and ammonium acetate and the effect of arginine addition. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1951, 188, 193.

EISEMANN (B.), BAKEWELL (W.) et CLARK (G.). — Etudes sur le métabolisme de l'ammonium. Le métabolisme de l'ammonium et le traitement par l'acide glutamique dans le coma hépatique. *Amer. Journ. of Med.*, 1956, 20, 890.

EISENMENGER (W. J.), BLONDHEIN (S. H.), BONGIOVANNI (A. M.) and KUNKEL (H. G.). — Electrolytes studies on patients with cirrhosis of the liver. *Journ. of Clin. Investig.*, 1950, 29, 1491.

FABIANI (P.), BOULU (S.) et LAINE (F.). — L'ammoniémie. *Presse Médicale*, 1958, 66, 138.

FAHEY (J. L.). — Toxicity and blood ammonia rise resulting from intravenous aminoacids administered in man : the protective effect of L-Arginine. *Journal of Clinical Investigation*, 1957, 36, 1647.

FAHEY (J. L.) and PERRY (R.). — Blood ammonia elevation and toxicity from intravenous L aminoacids administration to dogs : protective role of L-Arginine. *Amer. Journal of Physiology*, 1958, 192, 311.

FAHEY (J. L.), WATANS (D.), RAIRIGH (D.). — Effect of L-Arginine on elevated blood ammonia levels in man. *Amer. Journ. of Med.*, décembre 1957, p. 860.

FALOON (W. W.). — Ammonia and coma. *Lancet*, 1955, 269, 1322.

FALOON (W. W.) and AUCHINCLOSS (J.), EICH (R.) and GILBERT (R.). — Ammonia metabolism in cirrhotic patients with portocaval shunts. *Journ. of Clin. Investig.*, 1956, 35, 701.

FARQUAR (J. D.), STOKES (J.), COLEMANN (H.), GAMBESCIA (J. H.). — Studies on the use of aureomycin therapy in hepatic coma. *Amer. Journ. of Med. Science*, 1950, 220, 166.

FAZEKAS (J. F.), TICKTIN (H. E.), EHRMANTRAUT (W. R.), ALMAN (R. W.). — Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. *Amer. Journ. of Med.*, 1956, 21, 843.

FIESSINGER (N.), MICHAUX (L.) et HERBAIN (H.). — Les troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique. Essai clinique et pathogénique. *Revue de Médecine*, 1930, 47, 819.

FISCHER (C. J.) and FALOON (W. W.). — Episodic Stupor following portocaval shunt's. *New England Journal of Med.*, 1956, 255, 589.

FISSHER (C. J.) and FALOON (W. W.). — Blood ammonia levels in hepatic cirrhosis. Their control by the oral administration of neomycin. *New England Journal of Med.*, 1957, 256, 1030.

FLOCK (E. V.), BLOCK (M. A.), GRINDLAY (J. H.), MANN (F. C.) and BOLMANN (J. L.). — Changes in free aminoacids of brain and muscles after total hepatectomy. *Journ. Biol. Chem.*, 1953, 200, 529.

FLOCK (E. V.), BLOCK M. A.), MANN (F. C. et coll. — The effect of glucose on the aminoacids of plasma after total hepatectomy. *Journ. Biol. Chem.*, 1952, 198, 427.

FLOCK (E. V.), MANN (F. C.) and BOLLMANN. — Free aminoacids in plasma and muscle following total removal of the liver. *Journ. Biol. Chem.*, 1951, 192, 293.

FOLIN (O.) et DENIS (W.). — The origine and signifiance of ammonia in the portal blood. *J. Biol. Chem.*, 1912, 11, 161.

FOURNET (A.) et LANTERNIER (J.). — Constatations électro-encéphalographiques dans 17 cas d'encéphalopathies de Gayet-Wernicke. *Revue de Neurologie*, 1956, 94, 644.

FRASER (D.), RAPAPPORT (A. M.), VUYLSTHE (C. A.) and COLWEL (A. R. J.). — Effects of ligation of hepatic arter in dogs. *Surgery*, 1951, 30, 624.

FRIEDLANDER (W. J.). — Electroencephalographie changes in hyperammoniemie. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology J.*, 1956, 8, 513.

FUCHS (A.). — Experimentelle enzephalitis. *Wien Med. Wochschr.*, 1921, 71, 709.

GEIGER (A.) and MAGNES (J.). — The isolation of the cerebral circulation and the perfusion of the brain in the living cat. *Amer Journ. of Physiol.*, 1947, 149, 517.

GIBES (B.), DEIN (H. L.), SBOROV (V. M.), SELIGSON (D.) and HOWARD (J. M.). — Coma hépatique expérimental. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 763.

GOLDBLOM (R. S.) and STAIGMANN (F.). — Aureomycin therapy in hepatic insufficiency. *Gastroenterology*, 1951, 18, 93.

GREENSTEIN (S. P.), WINITZ (H.), DU RUISSEAU (J.) and BIRNBAUM (S. M.). — Protective effect of arginine an derivatives against amponia toxicity and mechanisme of the reaction. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1955, 59, 302.

GULLINO (P.), WINITZ (M.), and BIRNBAUM. — Toxicity of essential aminoacide mixtures with special references to the protective effect of L. Arginine. *Arch. Biochem. ant Biophys.*, 1956, 64, 355.

GYORGY (P.), STOKES (J.), SMITH (W. H.) and GOLDBLATT (M.). — Studies on the use of aureomycin in hepatic diseases. The effect of aureomycin on experimental dietary necrosis. *Amer. Journ. of Med.*, 1950, 220, 6.

GYORGY (P.), STOKES (J.), GOLDBLATT (H.) and POPPER (M.). — Ant microbial agents in the prevention of dietary hepatic injury (necrosis cirrhosis) in rats. *Journ. Exp. Med.*, 1951, 93, 513.

HAHN (M.), MASSEN (O.), NENCKI (M.), PAVLOV (J.). — Die Eckische Fistel zwischen der u terme Hohlvene un der Pfartader und ihre Folgen fur den organism. *Arch Exper. Patb. und Pharmakol.*, 1893, 32, 161.

HARPER (H. A.), NAJARIAN (J. S.) and SILEN (W.). — Effect of intraveinuous administered aminoacids on blood ammonia. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, 92, 558-560.

HEILIG (R.) and SHARMA (R. K.). — Aureomycin and terramycin in infective hepatitis and hepatic coma. *Journ. Intern. Med. Ass.*, 1953, 22, 481.

HEILIG (R.) and SHARMA (R. K.). — Hepatic coma. *Lancet*, 1952, 1, 862.

HURWITZ (L. J.) and ALLISON (R. S.). — Reccurring metal confusion after porto-cave anastomosis. *British Med. Journ.*, 1955, 387.

JOLY (J.). — *Etude clinique, biol. et thérapeutique des comas hépatiques et des insuffisances hépatiques graves*. Thèse, Lyon, 1955. Imprimerie des Beaux-Arts, éditeur (115 pages).

KAMIN (H.) and HANDLER (P.). — Metabolism of parenterally administered aminoacids. Urea synthesis. *Journal Biol. Chem.*, 1951, 188, 193.

KREBS (H. A.). — Metabolism of aminoacids, synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia and enzymatic hydrolisis of glutamine in animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 1935, 29, 1935.

LLAKE (H.). — Electroencephalographic investigations of chronic hepatitis with transitory hepatargy. *Acta Med. Scandin.*, 1954, 149, 435.

LABORIT (H.), WEBER (B.), JOUANY (J.), NIAUSSAT (P.), BARON (C.). — Le métabolisme de l'ammoniaque et ses perturbations. Importance de l'acide aspartique en thérapeutique. *Presse Médicale*, 1958, 66, 2125.

LATNER (A. L.). — Effect of glutamic acid in the coma of hepatic failure. *Lancet*, 1953, 1, 1253.

LATNER (A. L.). — Treatment of acute liver disease. *British Med. Journ.*, 1952, 2, 44.

LATNER (A. L.). — Regime for treatment of severe and acute liver disease. *British Med. Journ.*, 1950, 2, 748.

LEPPER (M. H.), WOLFE (C. K.), ZIMMERMANN (N. H. J.), CALSWELL (E. R.), SPIES Jr. and DOWLING (H. F.). — Effect of large doses of aureomycin on human liver. *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, 1951, 88, 271.

LI (C. L.), JASPER (H.) and HENDESSON (L. Jr.). — The effect of arousal mechanisms on various forms of abnormality in the E.E.G. *Electroencephal. and Clinic. Neurophysiol. Journ.*, 1952, 4, 513.

LISAN (P.), GAMBESIA (J. M.), THOMSON (C. H.) and FUCHS (M.). — Aureomycin and hepatic coma. *Lancet*, 1955, 269, 1322.

LOWENSTEIN (J. M.) and COHEN (P. P.). — Studies on the biosynthesis of carbamyl aspartic. *Journ. Biol. Chem.*, 1956, 220, 57.

MAC DERMOTT (W.) and ADAMS (R.). — Episodic stupor associated with Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *Journ. of Clinical Inv.*, 1954, 33, 1.

MAC DERMOTT (W.), ADAMS (R. D.), and RIDDEL (A. G.). — Ammonia metabolism in man. *Annals of Surgery*, 1954, 140, 539.

MAC DERMOTT (W.), ADAMS (R. D.), and RIDDEL (A. G.). — Changes in man and in animal with portocaval anastomosis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1955, 48, 491.

MAC DERMOTT (W.), HENNEMAN (D. H.) and LAUMONT (C.). — The metabolic effects of glutamic acid and arginine in hepatic coma with hyperammoniemie. *Journ. of Clinic. Investig.*, 1957, 36, 913.

MAC DERMOTT (W.), WAREHAM (J.) and RIDDEL (A. G.). — Treatment of hepatic coma with L. Glutamic Acid. *New England Journ. of Med.*, 1955, 253, 1093.

MALLET-GUY (P.), DEVIC (G.), GANGOLPHE (M.), FEROLDI (J.) et GRANGEON (M.). — Etude expérimentale de l'interruption brusque du courant portal. *Lyon Chir.* 45 : 929-952, 1950.

MALLET-GUY (P.), DEVIC (G.), FEROLDI (J.) et GANGOLPHE (M.). — Documents expérimentaux pour l'étude physio-pathologique des sténoses chroniques de la veine porte et des anastomoses porto-cave. *Lyon Chir.* 46 : 303-323, 1951.

MALLET-GUY (P.) et DEVIC (G.). — *Sténoses et anastomoses expérimentales du système porte*. Rapport au 4<sup>e</sup> congrès des sociétés européennes et méditerranéennes de gastro-entérologie, Paris, 28, 6, 1954.

MANGUIN (J.), LAUMONS (D.) and FRIEDLANDER (W. J.). — Neurologic changes in a patient with a portocaval shunts and the relationship to the hepatic coma. *Amer Journ. Med.*, 1956, 21, 306.

MANN (J. D.), BOLLMANN (J. L.), HUIZENGA (K. A.), FARRAR and GRINDLEY (J. H.). — Blood ammonia, experimental and clinical study in absoramilities of the liver and portal circulation.

MANN (F. C.) and MAGATH (T. B.). — The production of chronic liver insufficiency. *Amer Journ. of Physiol.*, 1922, 59, 485.

MARKOWITZ (J.), LOTTO (W.) and DOWNIE (M. G.). — Techniques and effects of portocaval anastomosis. *Surg. Gynec. and Obst.*, 1952, 95, 407.

MARTINI (G. A.), PHEAR, RUENNER and SHERLOCK (S.). — The bacterial content of the small intestine in normal subjects : relations to methionine toxicity. *Clin. Sciences*, 1957, 16, 35.

MATTWES (S. A.). — Ammonium, a causative factor in meat poisoning in Eck fistula in doge. *Amer. Journ. Physiol.*, 1922, 59, 459.

MOYSON (F.), STEENS (A.) et GODART (S.). — Le coma hépatique. Notions actuelles. *Acta Gastroenterologica Belgica*, 1956, 19, 82.

MURPHY (T. L.), CHALMERS (T. C.) ECKHARDT (R. D.) and DAVIDSON (C. S.). — Hepatic coma, clinical and laboratory observations on 40 patients. *New England Journal of Med.*, 1948, 239, 605.

NAJARIAN (J. S.) and HARPER (H. A.). — A clinical study of effect of arginine on blood ammonia. *Amer. Journ. of Med.* 1956, 21, 832.

NAJARIAN (J. S.) and HARPER (H. A.). — A comparative study of the effect of arginine and monosodium glutamate on blood ammonia. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, 92, 560.

NASH (T. P.) and BENEDICT (S. R.). — The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism. *Journ. Biol. Chem.*, 1921, 48, 463.

NENCKI (M.), PAVLOV (J. P.) und ZALESKI. — Ueber die ammoniakgehalt des Blutes un der organe die Hernstaffbildung bei den Säugetiern. *Arch. f. Exper. Path. und Pharm.*, 37, 26, 1895.

LOUDOT (M.). — *Etude de 100 dérivations porto-caves*. Thèse, Lyon, 1958 (dactyl.).

PASONS-SMITH (B. G.), SUMMERSKILL (W. H. J.), DAWSON A. M.) and SHERLOCK (S.). — The E.E.G. in liver disases. *Lancet*, 1957, 2, 867.

PATTON (T. B.), LOMBARDO (C. R.) and LYONS (C.). — Observations expérimentales sur l'accumulation d'ammonium et le coma hépatique dus à l'intoxication à la viande. *Amer. Surg.*, 1956, 143, 588.

PERRAULT (M.) et CLAVEL (B.). — Données récentes sur le coma hépatique. *Progrès Médical*, 1956, 84, 172.

PHEAR (E. A.) and RUEBNER (B.). — The *in vitro* production of ammonium and amines by intestinal bacteria in relation to nitrogen toxicity as a factor in hepatic coma. *British Journal Exper. Path.*, 1956, 37, 253.

PHEAR (E. A.), RUEBNER (B.), SHERLOCK (S.) and SUMMER-SKILL (W. H. J.). — Methionine toxicity in liver diseases and its prevention by chlortetra cycline. *Clin. Sciences*, 1956, 15, 93.

POLONOVSKY (H.), BOULANGER (P.) et BIZARD (G.). — Formation d'ammoniaque aux dépens d'acides aminés dans le rein du chien *in vivo*. *C. R. Acad. Soc. des Sc.*, 1934, 198, 1815.

RICHARDSON (J. E.) and HOFATT (M.). — Glutamic acid in hepatic coma following portocaval anastomosis. *Lancet*, 1953, 265, 570.

RIDDEL (A. G.), KOPPLE (P. N.) and MAC DERMOTT (W.). — The etiology of meat intoxication in the Eck fistula. *Surgery*, 1954, 36, 675.

RIDDEL (A. G.) and MAC DERMOTT (W.). — Hepatic coma. *Lancet*, 1954, 266, 1263.

ROUX (P.). — *Le coma hépatique*. Thèse, Paris, 1955 (n° 675, 149 p.).

ROY-CAMILLE (R.). — Importance de l'ammoniémie au cours des affectations hépatiques. *Presse Médicale*, 1958, 66, 1657.

SALEMBERT (Y.). — Le coma hépatique sous l'angle chirurgical. *Acta Gastr. Belgica*, 1958, 21, 178.

SBOROV (V. M.) and SUTHERLAND (D. A.). — Fatty liver following and terramycintherapy in chronic liver diseases. *Gastroenterology*, 1951, 18, 598.

SCHWARTZMANN (V.). — Glutamine et ammonium au cours du coma hépatique. *Arch. Mal. App. Digestif*, 1956, 45, 32.

SEGAL (S.). — An enzymatic spectrophotometric method for the determination of pyruvic acid blood. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1956, 48, 137.

SELIGSON (D.) and SELIGSON (H.). — A microdiffusion method for the determination of nitrogen liberated as ammonia. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1951, 38, 324.

SHAFFER (J. H.), FARQUAR (J. D.), STOKES (J.), SBOROV (V.). — Studies on use of aureomycin in L. D. Aureomycin in acute viral hepatitis. *Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1950, 220, 1.

SHERLOCK (S.). — Les altérations de la conscience dans les affections hépatiques. 1<sup>er</sup> Congrès International des Sciences Neurologiques. Ed. *Acta Medica Belgica*, p. 115.

SHERLOCK (S.), PHEAR (E. A.), RUEBNER (B.) and SUMMER-SKILL (W. H. J.). — Ammonia and coma. American Assoc. of Liver Diseases. *Lancet*, 1955, 269, 1322.

SHERLOCK (S.), SUMMERSKILL (W. H. J.), WHITE (L. P.), PHEAR (E. A.). — Portal systemic encephalopathy, neurological complications of liver diseases. *Lancet*, 1954, 267, 453.

SILEN (W.), HARPER (H. A.), MAWDSLEY (O. L.), WEIRICH (W. L.). — Effect of antibacterial agents on ammonia production with in the intestin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 88, 138.

SINGHI (D.), BARCLAY (J. A.) and COOKE (W. T.). — Les taux sanguins d'ammonium en rapport avec le coma hépatique et l'administration d'acide glutamique. *Lancet*, 1954, 266, 1004.

STAHL (J.). — Le mécanisme des troubles nerveux d'origine hépatique et portale. *Presse Médicale*, 1955, 63, 74.

STAHL (J.), et BOCKEL (R.). — L'ammoniémie post- hémorragique, sa valeur diagnostique dans les hémorragies digestives. *R. F. d'Et. Cliniques et Biol.*, 1958, 3, 597.

STAHL (J.), BOCKEL (R.), IMLER (M.), KURTZ (D.), ROHMER (F.). — Etude comparée de l'ammoniémie artérielle et veineuse au cours de l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée par les sels ammoniacaux. *R. F. d'Et. Clin. et Biol.*, 1959, 4, 447.

STAHL (J.), ROHMER (F.), BOCKEL (R.), KURTZ (D.), IMLER (M.). — *Etudes E.E.G. au cours des hyperammoniémies par les ingestions des sels ammoniacaux chez les cirrhotiques.* Soc. d'E.E.G. de Langue Française, mai 1959.

STAHL (J.), ROHMER (F.), BOCKEL (R.), KURTZ (D.), IMLER (M.). — Influence du régime hypertrotridique sur l'ammoniémie et l'E.E.G. dans la cirrhose. *Société d'E.E.G. de Langue Française*, mai 1959.

SUMMERSKILL (W. H. J.), DAVIDSON (E. A.), SHERLOCK (S.), STEINER (R. E.). — The a neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and extensive collateral circulation. *Quart. Journ. of Med.*, 1956, 98, 245.

SUMMERSKILL (W. H. J.), SHERLOCK (S.), DAVIDSON (E.). — Chronic portal encephalopathy. *Amer. Journ. of Med.*, 1956, 21, 133.

SUMMERSKILL (W. H. J.), SHERLOCK (S.), and DAVIDSON (C. S.). — Ammonia and coma. Amer. Assoc. Liver Diseases. *Lancet*, 1955, 269, 1322.

SUMMERSKILL (W. H. J.), WOLFE (S. J.), DAVIDSON (C. S.)  
— The metabolism of ammonia and alphacetoglutaric acids in liver diseases and in hepatic coma. *Journ. Clin. Investig.*, 1957, 36, 361.

SUMMERSKILL (W. H. J.), WOLFE (S. J.) and DAVIDSON (C. S.).  
— Ammonia intoxication and hepatic coma. *Arch. Intern. Med.*, 1956, 97, 661.

SUMMERSKILL (W. H. J.), WOLFE (S. J.) and DAVIDSON (C. S.).  
— The management of hepatic coma in relation to protein withdrawal and certain specific incasures. *The Amer. Journ. of Med.*, 1957, 33, 59.

SVEC (M. H.) and FREEMAN (S.). — Effects of impaired hepatic circulation on plasma aminoacids of dogs. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1939, 159, 351.

TAGAKI (G.). — Ammonia formation and glutamic acid in brain. *Biochem. Journal*, 1955, 42, 131.

TOMMASI (M.). — *Les encéphalopathies d'origine alcoolique*. Thèse Lyon, 1957. J. Patissier, éd. (157 pages).

VARAY (A.), CROSNIER (J.), MASSON (J.). — Etude critique de l'ammoniémie au cours des affections hépatiques. *Arch. Mal. App. Digest.*, 1950, 45, 5.

WEBSTER (L. T.) and DAVIDSON (C. S.). — Production of impending coma by a carbonic anhydrase inhibitor : diamox. *Proc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, 27, 91.

WHITE (L. P.), PHEAR (E. A.), SUMMERSKILL (W. H. J.) and SHERLOCK (S.). — Ammonium tolerance in liver disease. Observations based on catheterization of the hepatic vein. *Journ. of Clin. Inv.*, 1955, 34, 158.

YOUNG (P. L.), BURNSIDE (C. R.), KNOWLES (M. L.), SCHIFFL.  
— The effect of intragastric administration of whole blood with liver disease. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1957, 11.

YOUNG (P. C.), BURNSIDE (C. R.) and KNOWLES (H. C.). — The effect of intragastric administration whole blood on the blood ammonia blood urea nitrogen and non protein nitrogen in patients with liver diseases. *Journ. of Clin. Invest.*, 1956, 35, 747.





